Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Zur Ätiologie, Klinik und Therapie aplastischer Anämien im Kindesalter (Auswertung der Krankenunterlagen der Jahre 1959-1982)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MATTHIAS WALLER
aus Marburg

1984

Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Zur Ätiologie, Klinik und Therapie aplastischer Anämien im Kindesalter (Auswertung der Krankenunterlagen der Jahre 1959-1982)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MATTHIAS WALLER
aus Marburg

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Niethammer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. P. Ostendorf

gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

ABKÜRZUNGEN

ASR	Achillessehnenreflexe
AST	Antistreptolysintiter
AZ	Allgemeinzustand
Ba	basophile Granulozyten
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Diffbb	Differentialblutbild
EBK	Eisenbindungskapazität
Eo	eosinophile Granulozyten
Erys	Erythrozyten
Ew	Gesamteiweiß
EZ	Ernährungszustand
HbA	Hämoglobin A
HbF	fetales Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
IgG,M,A	Immunglobulin G,M,A
i.m.	intramuskulär
Jgl	jugendliche neutrophile Granulozyten
K	Kalium
Kps	Kapsel
LDH	Laktatdehydrogenase
Ly	Lymphozyten
m	männlich
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
Mo	Monozyten
Mon	Monate
Neutr.	neutrophile Granulozyten
PAS	Perjodsäure-Schiff-Färbung
path.	pathologisch
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Qf	Querfinger
SE	Serumeisen
Sgm	segmentkernige neutrophile Granulozyten
Stb	stabkernige neutrophile Granulozyten
Tbl	Tablette
w	weiblich
ZNS	Zentralnervensystem
Ø	im Normbereich bzw. normal

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Fragestellung	2
2. Zusammenstellung der Fälle und Kasuistiken	4
3. FALLBESPRECHUNG UND DISKUSSION	36
3.1. Erworbene Form der aplastischen Anämie	40
3.1.1. Epidemiologie	42
3.1.2. Ätiologie	42
3.1.2.1. Chemische Noxen	46
3.1.2.2. Ionisierende Strahlen	47
3.1.2.3. Infektionen	47
3.1.2.4. Schwangerschaft	49
3.1.2.5. Thymome	49
3.1.2.6. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	49
3.1.3. Laborwerte	57
3.1.4. Pathophysiologie	61
3.1.5. Verlauf und Prognose	63
3.1.6. Therapie	68
3.2. Präleukosen	78
3.3. Die angeborenen Formen der aplastischen Anämie	78
3.3.1. Konstitutionelle aplastische Anämien	78
3.3.2. Dyskeratosis congenita	82
3.3.3. Shwachman-Diamond-Syndrom	83
3.3.4. Amegakaryozytäre Thrombozytopenie	83
3.4. Aregeneratorische Anämien	84
3.4.1. Erworbene Form	84
3.4.2. Angeborene Form (Typ Blackfan-Diamond)	85
3.4.3. Passagere Erythroblastopenie bei Kindern	87

Seite

4. Zusammenfassung 88
   4.1. Erworbene Form 88
   4.2. Angeborene Form, Typ Fanconi 89
   4.3. Angeborene aregeneratorische Anämie 90

5. Literaturverzeichnis 91

1. EINLEITUNG

Bei der aplastischen Anämie, auch Panmyelopathie, Panmyelophthise oder Panzytopenie genannt, handelt es sich um eine Erkrankung des hämatopoetischen Systems, welche eine unzureichende Produktion von Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten und damit auch einen Ausfall derer Funktionen zur Folge hat.
Die einzelnen Zellfraktionen können in unterschiedlicher Ausprägung betroffen sein, meistens findet sich jedoch eine Verminderung zweier oder aller drei Systeme.
Morphologisch wird dabei eine starke Erniedrigung der Zahl hämatopoetischer Zellen im Knochenmark sichtbar, was zu der Annahme geführt hat, daß bereits im sogenannten Stammzellspeicher eine Störung der Zellproduktion vorliegt. Enzymdefekte, Störungen des DNS-Stoffwechsels, aber auch autoimmunologische Vorgänge werden dafür verantwortlich gemacht.
Im histologischen Schnitt wird die Verminderung der hämatopoetischen Zellen durch eine entsprechende Vermehrung des Binde- und Fettgewebsanteils im Mark ersetzt.
Im Gegensatz zu der oben genannten Hypozellularität kann es jedoch trotz der Panzytopenie im Blut auch zu einer Hyperzellularität im Markraum kommen, was vor allem im Zusammenhang mit Präleukosen der Fall ist, welche hinsichtlich ihrer Zuordnung innerhalb der aplastischen Anämien Schwierigkeiten machen.
Beobachtet und beschrieben wurde die akute Form der Erkrankung das erste Mal durch PAUL EHRLICH (1) im Jahre 1888.
Der unterschiedliche Verlauf, sowie der Befund, daß alle drei Zellfraktionen verschieden stark betroffen sein können, gaben dem Krankheitsbild in der Folgezeit die verschiedenen Bezeichnungen. NAEGELI nannte sie Panmyelopathie, ROHR Panmyelose, von PAPPENHEIM Panmyelophthise, FRANK hämorrhagische Aleukie, KATZNELSON Amyelhämie, HIRSCHFELD aregeneratorische Anämie, STODTMEISTER Panhämozytophthise und

BUCHMANN essentielle Knochenmarkinsuffizienz. Der Begriff der aplastischen Anämie ist vor allem im angelsächsischen Sprachraum gebräuchlich.

Seit diesen Erstbeobachtungen hat die jährliche Zahl der bekannt gewordenen Fälle kontinuierlich zugenommen, was zum einen auf eine verstärkte Belastung des Individuums durch Gifte und Insektizide im Umweltbereich, und zum anderen auf einen vermehrten Medikamentkonsum zurückgeführt wird.
Der geringere Anteil der Fälle ist angeboren, wobei der Typ Fanconi, gekoppelt mit multiplen Mißbildungen, im Vordergrund steht.
Trotz der oben angeführten Zuordnungen ist über die Hälfte der Fälle als idiopathisch zu bezeichnen.
Auch die Therapie der aplastischen Anämie unterliegt einem Wandel, der entsprechend Ausprägung und Ätiologie von einer Expositionsprophylaxe über eine Substitutionsbehandlung in Form von Transfusionen, bis hin zu einer Nebennierenrindensteroid- und Androgenbehandlung, welche auch kombiniert werden können, reicht.
Im Vordergrund steht im Augenblick bei schweren Fällen der Erkrankung die Transplantation von Knochenmarkzellen oder die Gabe von Antithymozytenglobulin.

1.1. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wird eine Zusammenstellung und Analyse der in den Jahren 1959 bis 1982 in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen aufgenommenen Kranken mit der Aufnahmediagnose 'aplastische Anämie' unter besonderer Berücksichtigung von Ätiologie und Verlauf gegeben.
Im Kindesalter ist die aplastische Anämie ein seltenes Krankheitsbild, so daß davon ausgegangen werden konnte, daß die Zahl der deshalb behandelten Patienten klein ist. So wurde die Arbeit auch nicht erstellt, um an einem großen Krankengut neue Erkenntnisse über ein Krankheitsbild zu

gewinnen. Ziel dieser Arbeit sollte vielmehr sein, die wenigen nachweisbaren Fälle aufzufinden und zu dokumentieren sowie mit Hilfe der Literatur eine Darstellung des Problems im Kindesalter zu liefern. Die klinischen Fälle sollen dabei nur dazu dienen, das Ausmaß der Erkrankung sowie die Folgen darzustellen, um dann als Basis für eine Auseinandersetzung mit der Literatur Verwendung zu finden.

Zur Auswertung kamen die Krankengeschichten von 18 ambulanten und stationären Patienten.
Da im Laufe von über 20 Jahren auch Dokumente und Archivmaterial abhanden gekommen sind, kann kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden.
Auch spiegelt sich dieser lange Zeitraum in einigen Punkten der Labordiagnostik und Anamneseerhebung insofern wider, als diese bezüglich ihrer Wichtung eine Veränderung erfahren haben.

2. ZUSAMMENSTELLUNG DER FÄLLE UND KASUISTIKEN

Tabelle 1 gibt eine Übersicht der untersuchten Fälle mit der Verdachtsdiagnose Panmyelopathie. Die Reihenfolge innerhalb der einzelnen Gruppen ergibt sich aus dem Zeitpunkt der Erstmanifestation. Im Anschluß werden die einzelnen Patienten und der Verlauf ihrer Erkrankung in verkürzter Form beschrieben.

Tab. 1: Übersicht über die untersuchten Fälle mit Panmyelopathie

Patient	Diagnose	Ätiologie
Patient 1	aplastische Anämie	idiopathisch
Patient 2	aplastische Anämie	Chloramphenicol
Patient 3	aplastische Anämie	Salizylamid
Patient 4	aplastische Anämie	viral
Patient 5	aplastische Anämie	viral
Patient 6	aplastische Anämie	idiopathisch
Patient 7	aplastische Anämie	idiopathisch
Patient 8	aplastische Anämie	viral
Patient 9	aplastische Anämie	benzolhaltige Farblöser
Patient 10	aplastische Anämie	viral
Patient 11	aplastische Anämie	viral
Patient 12	aplastische Anämie	angeboren, Typ Fanconi
Patient 13	aplastische Anämie	angeboren, Typ Fanconi
Patient 14	aregeneratorische Anämie	angeboren, Typ Blackfan-Diamond
Patient 15	aregeneratorische Anämie	angeboren, Typ Blackfan-Diamond
Patient 16	Lymphohistiozytose	
Patient 17	Präleukose	Typ ALL
Patient 18	Präleukose	Typ AML

Patient 1,
m, 2 Jahre 4 Mon.

Kurzanamnese: Seit längerer Zeit Zeichen einer schweren Anämie.

Erstbefund: 18.7.66 Auffällige Blässe, deutlich atrophierte Wadenmuskulatur links, cervical und infraclaviculär kleine Lymphknoten tastbar, Systolikum über Erb'schem Punkt, Leber 2 Qf verbreitert, Milz unauffällig, Hypospadie.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 6,5 g%, Erys 1,7 Mill./µl, HK 15 %, MCHC 32 g/dl, Leukozyten 5500/µl, Diffbb: Stb 4, Sgm 39, Ly 51, Mo 1, Eo 5. Thrombozyten 100 000/µl, Retikulozyten 20 %o.
HbF 15 %, HbA 1,3 %, SE 100 µg/dl.
BSG 24/60 mm

Markbefund: Beginnende Markatrophie.

Therapie: täglich 2 mg/kg Decortin, 200 mg Vit.C, 3 x 1 Tbl. Folsan, Zytobion.

6.10.66 Hämoglobin 11,8 g%, Erys 3,5 Mill./µl, Leukozyten 9200/µl, Diffbb: Sgm 38, Ly 52, Mo 6, Eo 4, Thrombozyten 140.000/µl, Retikulozyten 28 %o.

Therapie: täglich 1-2 Tbl. Ultracorten

15.3.67 Hämoglobin 11,8 g%, Erys 4,3 Mill./µl, Leukozyten 11.500/µl, Diffbb: Stb 25, Sgm 14, Ly 57, Mo 3, Eo 1. Retikulozyten 5 %o.

Weiteres Schicksal unbekannt.

Patient 2,
m, 6 Jahre 10 Mon.

Kurzanamnese: Seit 5 Tagen ausgeprägte Blässe.

Erstbefund: 15.3.71 Auffällige Blässe, Somnolenz mit anfallartigem Schreien, im Bereich des Augenhintergrundes bds. fundusnah diffuse Blutungen, Systolikum, Leber und Milz unauffällig, Babinski rechts positiv, ASR-Klonus rechts.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 3 g%, HK 10 %, MCHC 30 g/dl, Leukozyten 2900/µl, Diffbb: Stb 8, Sgm 16, Ly 50, Mo 23, Ba 2, Eo 1. Thrombozyten 65.000/µl, Retikulozyten 0 %o. IgG und IgM erniedrigt, IgA Ø, Glutathionsreduktase leicht erniedrigt, sonstige Enzyme Ø, Transferrin 210 mg%.

Markbefund: extreme Hypozellularität, wenig rote Vorstufen und Lymphozyten, vermehrt Promyelozyten.

Therapie: Transfusionen und Antibiotika. Täglich 2 mg/kg Decortin, 5 mg Folsan, 3 x 1/2 Tbl. Oxymetholon, 3 x 1 Gelusil-Lac, Zytobion. Daraufhin Anstieg der Leukozyten, Thrombozyten und Retikulozyten.

21.6.71 Steroiddiabetes: Blutzucker 310 mg%

Hämatol. Befund: Hämoglobin 7,5 g%, HK 28 %, MCHC 27 g/dl, Leukozyten 7.800/µl, Diffbb: Jgl 5, Stb 16, Sgm 14, Ly 52, Mo 12, Eo 1. Thrombozyten 52.000/µl, Retikulozyten 8 %o.

Markbefund: extreme Hypozellularität,

Index $\frac{\text{Myelopoese}}{\text{Erypoese}} : \frac{100}{2}$

wenig Megakaryozyten, Bindegewebe vermehrt, von 100 weißen Zellen 75 % Lymphozyten.

Therapie: 2 x 1,5 mg Wachstumshormon, täglich 75 mg Oxymetholon, 0,5 mg/kg Decortin, in einwöchigem Abstand Transfusionen.

9.8.71 Akutes Abdomen.
BSG 139/160 mm
Laparotomie: Paranephritischer Abszeß mit abszedierender interstitieller Nephritis.

Therapie: Granulozytenkonzentrat, Antibiotika.

25.9.71 Abdomen bretthart, schlechter AZ, Leber 5 cm, Milz 4 cm unter Rippenbogen tastbar. Ein Durchbruch des paranephritischen Abszesses in das Dammgewebe ist sichtbar.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 5 g%, HK 15 %, Leukozyten 1.200/µl. IgM, IgA, IgG Ø. AST negativ, Latex und Rheumaserologie negativ.

Therapie: Transfusionen, täglich 2 mg/kg Solu-Decortin, 2 x 50 mg Imurek, 1 x wöchentl. 100 mg Depot-Testoviron. Keine Besserung, beginnende Pneumonie im Bereich des rechten Unterlappens.

18.11.71 Exitus letalis durch Pseudomonas aeruginosa Sepsis.

Verlauf 8 Monate.

Patient 3,
w, 13 Jahre 10 Mon.

Kurzanamnese: Seit Anfang des Jahres zunehmende Leistungsschwäche.

Erstbefund: 10.4.73 Auffällige Blässe von Haut- und Schleimhaut, Milz 1 Qf verbreitert.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 6,9 g%, Erys 1,8 Mill./µl, Leukozyten 3.200/µl, Diffbb: Stb 8, Sgm 15, Ly 63, Mo 2, Eo 2 und 10 unreife nackt-kernige, unklar einzuordnende Zellen, Thrombozyten 90.000/µl, Retikulozyten 9 ‰.
Quick Ø, PTT Ø, Serumbilirubin Ø, SE 275 µg/dl, Haptoglobin 73 µg/dl, Transaminasen Ø, Coombs-Test negativ, Erythrozytenenzyme Ø, Erythrozyten-durchmesser 7,5 µm, EBK Ø, keine antinukleären Faktoren, HbF 22,6 %.
BSG 44/91 mm

Markbefund: ausgeprägte Hypozellularität bei reichlichem Fettgehalt, erhebliche Vermehrung kleiner lymphoider Retikulumzellen und Plasmazellen, leichte Vermehrung der Gewebsmastzellen, die Erythropoese ist leicht vermehrt, Granulopoese kaum vorhanden, Lymphozyten stark vermehrt.

Therapie: Transfusionen, tägl. 2x50 mg Decortin, 3x1 Gelusil-Lac.
Anstieg der Leukozyten auf 5.700/µl, Thrombozyten auf 71.000/µl und Retikulozyten auf 10 ‰.

15.4.73 Wegen Verdachtes auf eine Leukose 2,5 mg Vincristin und 3 Tage lang 60 mg Ultralan.

18.9.73 Appendizitis
Hämoglobin 10 g%, Leukozyten 1000/µl, Thrombozyten 155.000/µl, Retikulozyten 9 ‰.

Therapie: Die Behandlung mit Decortin und Oxymetholon erbrachte keine Vermehrung der Leukozyten, es kam vielmehr zur Ausbildung einer Phlegmone im Narbenbereich nach Appendektomie, welche sich unter antibiotischer Behandlung besserte. Danach Therapie: tägl. 2 x 5 mg Decortin, 2 x 2 1/2 Tbl. Oxymetholon, 3 x 1 Tbl. Folsan, Gelusil-Lac und Multibionta.
Leukozyten 2.000/µl

15.4.74 Wiederaufnahme wegen Vulvaabszeß und Ileus-Symptomatik mit Spiegelbildung, Nachweis von Pseudomonas aeruginosa. Anlegen eines Endileumkunstafters.

6.5.74 Exitus letalis durch Pseudomonas aeruginosa Sepsis mit Peritonitis, Vulvaabszeß und Douglasabszeß.

Verlauf 13 Monate.

Patient 4,
m, 3 Jahre

Kurzanamnese: Seit Anfang November 1973 vermehrt blaue Flecken, später deutliche Hautblutungen.

Erstbefund: 12.11.73 Auffällige Blässe, generalisierte Petechien und einzelne Hämatome, Mundschleimhautblutungen mit kleinen Ulzera am rechten Zungenrand, Leber und Milz unauffällig.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 7,6 g%, HK 25 %, Leukozyten 2.600/µl, Diffbb: Stb 9, Sgm 19, Ly 70, Mo 2. Thrombozyten 10.000/µl, Retikulozyten 3 %o. Keine Enzymdefekte der Erythrozyten, LDH 366 E, EBK 362 µg/dl, SE 232 µg/dl, HbF Ø , BSG 29/124 mm.

Markbefund: ausgeprägte Hypozellularität mit reichlichem Fettgehalt, einzelne Histiozyten und Lymphozyten unterschiedlichen Reifegrades, zahlreiche Monozyten, Reste von Megakaryozyten. Die Granulo- und Erythropoese ist deutlich vermindert, keine pathologischen Zellen.

Therapie: vorübergehend Oracef wegen beginnender Peribronchitis, Transfusionen, tägl. 30 mg Decortin.

6.12.73 Hämoglobin 3 g%

Therapie: Transfusionen, tägl. 3 x 1 Kps. Anvitoff, 4 mg/kg Oxymetholon,

20 mg Decortin, 5 mg Folsan, 2 Tbl. BVK, 1 g Vit.C. Einmalig Vit.B 12.

11.12.73 zunehmend Teerstühle, Nasenbluten und Hämaturie

Therapie: Zusätzliche Thrombozytenkonzentrate.

22.12.73 Hämoglobin 3,8 g%

Krampfanfall, Atem- und Herzstillstand, Exitus letalis durch Blutungsanämie.

41 Tage in der Klinik.

Patient 5,
w, 1 Jahr 5 Mon.

Kurzanamnese: Nach länger anhaltendem Infekt zunehmende Blässe.

Erstbefund: 28.4.76 Auffällige Blässe, lautes Systolikum mit Tachykardie, Leber und Milz unauffällig.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 4,8 g%, Erys 1,8 Mill./µl, Leukozyten 6.120/µl, Diffbb Ø, SE 67 µg/dl, EBK 450 µg/dl.

Markbefund: Hypozellularität, überwiegend Lymphozyten, kaum Erythropoese, Granulopoese stark vermindert, wenig Megakaryozyten, keine pathologischen Zellen.

Therapie: Transfusionen, tägl. 2x1/4 Tbl. Oxymetholon, 3 x 1 Tbl. Folsan.

Weitere ambulante Kontrollen bei bestehender Remission.

Patient 6,
w, 9 Jahre 11 Mon.

Kurzanamnese: Seit Ende 1975 zunehmend Müdigkeit, Blässe und Frösteln.

Erstbefund: 2.2.77 Auffällige Blässe von Haut und Schleimhaut.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 5,9 g%, Erys 1,6 Mill./µl, Leukozyten 2.800/µl, Diffbb: Ly 70. Thrombozyten 36.000/µl, Retikulozyten 14 ‰. Coombs-Test negativ.

Markbefund: extreme Hypozellularität, wenig rote und weiße Vorstufen vorhanden, viele Lymphozyten, keine Megakaryozyten und Plasmazellen.

Therapie: Transfusionen, tägl. 2 mg/kg Oxymetholon, 5-10 mg Decortin.

15.7.77 Appendizitis.
Hämoglobin 11 g%, Thrombozyten 100.000/µl, Leukozyten 7.900/µl.

Therapie: tägl. 5-10 mg Decortin

7.8.78 Hämoglobin 6,6 g%, Leukozyten 2.500/µl, Thrombozyten 40.000/µl

Therapie: Transfusionen, Decortin, Oxymetholon.

19.4.79 Hämoglobin 5 g%, Erys 1,7 Mill./µl, Leukozyten 2:300/µl, Retikulozyten 4 ‰.

Therapie: Transfusionen, tägl. 2 x 10 mg Decortin.

9.5.79 Hämoglobin 9,8 g%, HK 30 %, Leukozyten 2.200/µl, Diffbb: Sgm 33, Ly 64, Mo 3. Thrombozyten 48.000/µl.

2.6.82 Hämoglobin 9,9 g%, Erys 3,3 Mill./µl, MCH 30 pg, Leukozyten 1900/µl, Diffbb: Sgm 40, Ly 57, Mo 1, Eo 1, Plasma 1, Thrombozyten 18000/µl, Retikulozyten 0 %o.

Therapie: 1 x monatl. Transfusionen, Decortin.

Patient 7,
m, 12 Jahre 2 Mon.

Kurzanamnese: Das Kind ist schon immer blaß gewesen, seit Ende März traten flächenhafte Hautblutungen auf.

Erstbefund: 4.4.78 Zahlreiche Hämatome an den unteren Extremitäten, vereinzelte petechiale Blutungen im Bereich des linken Ellenbogens, erbsgroße nuchale Lymphknoten, 2/6 Systolikum, Leber 2 Qf verbreitert, Milz unauffällig.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 7,4 g%, HK 22,3 %, MCH 33,7 pg, Leukozyten 3.000/µl, Diffbb: Stb 5, Sgm 16, Ly 74, Mo 5. Thrombozyten 18.000/µl, SE 246 µg/dl. Zytomegalie KBR negativ, Epstein Barr-Serologie negativ, IgM, IgG, IgA Ø, Kälteantikörper negativ, Coombs-Test negativ, thrombozytäre Antikörper negativ, HbF 0,9 %, HbA_2 2,2 %, Schilling-Test 8,7 %, Price Jones Kurve zweigipfelig. BSG 50/100 mm.

Markbefund: ausgeprägte Hypozellularität, keine Megakaryozyten, neutrophile Granulozyten stark toxisch granuliert.

Therapie: tägl. 3 x 25 mg Decortin, 2 x 25 mg Plenastril, 2,5 mg Folsan, einmalig Zytobion.

20.7.78 Suizidversuch durch Aufschneiden der Arteria radialis, starkes Nasenbluten.
Hämoglobin 3,2 g%
Therapie: Transfusionen

Ab 1.1.79
bis Ende 79 Therapie: tägl. 75 mg Decortin und Oxymetholon, 2,5 mg Folsan.

23.10.81 Remission.
Hämoglobin 15,1 g%, Erys 4,21 Mill./µl, Leukozyten 5.900/µl, Thrombozyten 110.000/µl.
BSG 4/13 mm.

Keine weitere Therapie.

Patient 8,
w, 2 Jahre 4 Mon.

Kurzanamnese: Seit einer Woche deutliche Blässe.

Erstbefund: 18.8.78 Auffällige Blässe, diskrete Petechien an den Oberlidern, cervical und inguinal bds. multiple kleine Lymphknoten tastbar, Leber und Milz unauffällig.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 8 g%, Erys 2,5 Mill./µl, MCH 32 pg, HK 26%, Leukozyten 2.700/µl, Diffbb: Ly 95, Thrombozyten 38.000/µl, Retikulozyten 15 %o.
Erythrozytenenzyme Ø, Wärmeresistenz Ø, Zuckerwassertest Ø, Price Jones Kurve Ø, Antikörpersuchtest negativ, Hämopexin Ø, HbF 8,8 %, HbA_2 2,3 %, Lysozym Ø, Vanillinmandelsäure im Urin Ø, alk. Leukozytenphosphatase 190 E,
BSG 20/42 mm.

Markbefund: mittlere Hypozellularität, hoher Anteil an Lymphozyten, die Granulo- und Erythropoese ist deutlich vermindert, keine Megakaryozyten, die vorhandenen Promyelozyten weisen toxische Granulationen auf.

Therapie: tägl. 3 x 2 Tbl. Folsan und einmalig Cytobion.

30.11.78 Katarrhalischer Infekt

Hämoglobin 8,4 g%, HK 25 %, Leukozyten 3.350/µl, Diffbb: Sgm 9, Ly 88, Mo 3. Thrombozyten 38.000/µl, Retikulozyten 12 %o, BSG 34/172 mm.

Therapie: Thrombozytenkonzentrat, 5 Tage lang 3 x 75 mg Sobelin, Decortin.

27.2.79 Ausgeprägter Cushing, Leber am Rippenbogen tastbar, Milz 2 Qf verbreitert.

Hämoglobin 5,6 g%, HK 19 %, Thrombozyten 21.000/µl, Lysozym stark erniedrigt, im Urin massenhaft Bakterien.

Therapie: Transfusionen, tägl. 2 x 2 Tbl. Folsan.

10.4.79 Hämoglobin 5,6 g%, HK 20 %, MCHC 28 g/dl, Leukozyten 2.300/µl, Diffbb: Sgm 10, Ly 90. Thrombozyten 30.000/µl, Retikulozyten 7 ‰. Im Urin E. coli.

Therapie: Transfusionen, tägl. 3 x 2 Tbl. Folsan und 3 x 1 Tbl. Oracef.

14.5.79 Hämoglobin 7,3 g%, HK 21 %, Leukozyten 2.400/µl, Diffbb: Sgm 22, Ly 78. Thrombozyten 13.000/µl, Retikulozyten 9 ‰.

Therapie: tägl. 20 mg/kg Urbason. Nach 10 Tagen erfolgte ein Anstieg der Segmentkernigen im Diffbb. auf 55 %. Danach wieder Abfall des Hämoglobins auf 5,7 g%.

Therapie: Transfusionen

27.6.79
bis 11.9.79 Therapie: Transfusionen und Decortin, danach Remission.

16.2.82 Hämoglobin 12,7 g%, HK 39 %, Leukozyten 7.600/µl, Diffbb: Stb 2, Sgm 44, Ly 50, Mo 4. Thrombozyten 14.000/µl, Retikulozyten 2 %o.

Keine weitere Therapie.

Patient 9,
w, 12 Jahre

Erstbefund: 20.3.80 Multiple Hämatome und Petechien.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 5,8 g%, Erys 1,7 Mill./µl, HK 15 %, Leukozyten 3.000/µl, Thrombozyten 37.000/µl.

Markbefund: mittelschwere Hypozellularität, verminderte Erythro- und Granulopoese, einzelne vakuolisierte Granulozyten sind sichtbar.

Therapie: Transfusionen

24.6.80 Wiederaufnahme wegen leichter Kopfschmerzen bei bestehender Sinusitis. Plötzliche Bewußtlosigkeit, linksseitiger Spontan-Babinski, Cheyne-Stokes Atmung, Tachykardie.
Exitus letalis durch Herz-Kreislauf-Versagen.

Verlauf 3 Monate.

Patient 10,
m, 4 1/2 Monate

Kurzanamnese: Seit 2 Tagen starke Blässe.

Erstbefund: 10.2.81 Schlechter AZ, Abdomen gebläht, Leber 3 Qf und Milz 1 Qf verbreitert, Systolikum.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 7,4 g%, HK 22 %, Leukozyten 1.200/µl, Diffbb: Ly 100, Thrombozyten 44.000/µl, EW 4,6 g%, LDH 700 E, K 3,5 mval/l, Hepatitisdiagnostik negativ, Immunglobuline Ø, Coombs-Test negativ.

Markbefund: Ausgeprägte Hypozellularität mit reichlich Fettgehalt, Myelopoese atypisch, eingebettet in ein zartes Retikulinfasernetz sind histiozytäre Zellelemente, Fibroblasten, Fibrozyten und reife Lymphozyten sichtbar, wenig Plasmazellen, keine Hämosiderinspeicherung im Markretikulum.

Therapie: Transfusionen, Antibiotika, tägl. 2 mg/kg Decortin führten zu einem kontinuierlichen Anstieg der Thrombozyten auf 100.000/µl, der Retikulozyten auf 50 ‰, der Leukozyten auf 2.000/µl, der Anteil der Segmentkernigen stieg auf 10 %. Danach Therapie: tägl. 1/2 Tbl. Folsan, 15 Tropfen Multibionta, 1 Tbl. Flouretten 500.

26.4.82 Hämoglobin 7,3 g%, HK 23 %, Leukozyten 1.742/µl, Diffbb: Ly 100, Thrombozyten 118.000/µl, Retikulozyten 9 ‰.

Rezidiv mit weiterer ambulanter Behandlung.

Erkrankte nach Abschluß der Arbeit an einer akuten Monozytenleukämie, die sich aus einer erneuten aplastischen Phase mit vorübergehender Regeneration der Erythropoese und Thrombopoese entwickelte.

Patient 11,
m, 1 Jahr 10 Mon.

Kurzanamnese: Vor 3 Wochen traten nach katarrhalischem Infekt zunehmend Blässe, Müdigkeit und Appetitlosigkeit auf.

Erstbefund: 12.2.81 Auffällige Blässe, rechts prätibial zwei pfenniggroße Hämatome, cervical und inguinal bds. linsengroße, indolente verschiebliche Lymphknoten.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 7,7 g%, HK 25 %, Leukozyten 2.980/µl, Diffbb: Sgm 2, Ly 93, Mo 3, Ba 1, Eo 1. Thrombozyten 131.000/µl, Retikulozyten 0 %o.
IgG 320 mg%, IgA Ø, IgM Ø. Erythrozytenenzyme Ø, Hb-Elektrophorese Ø. BSG 9/21 mm.

Markbefund: Hypozellularität mit Reifungsstörung.

Therapie: tägl. Folsan, Colestin

Remission

26.2.81 Hämoglobin 9,8 g%, HK 30 %, Erys 3,5 Mill./µl, Leukozyten 3.961/µl, Diffbb: Sgm 36, Ly 57, Mo 7, Thrombozyten 240.000/µl, Retikulozyten 7 %o.

Keine weitere Therapie.

Patient 12,
w, 5 Jahre 11 Mon.

Kurzanamnese: Bei der Vorbereitung zur 2. Klumpfußoperation fiel starke Anämie auf.

Erstbefund: 25.5.71 Auffällige Blässe von Haut und Schleimhaut. Minderwuchs von 5 Sigma (23 cm) unter Norm, Hyperpigmentierung im Bereich des Rumpfes sowie der Unterarme und der Unterschenkel, Mikrozephalus, tiefsitzender Rippenbogen, weitausladendes Becken, Klumpfuß beidseits, Klinodaktylie, Rotationsanomalie mit Hufeisenbildung der Niere.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 4,8 g%, HK 16 %, MCHC 30 g/dl, Leukozyten 1.700/µl, Diffbb: Stb 6, Sgm 44, Ly 40, Mo 10. Thrombozyten 15.000/µl, Retikulozyten 6 %o.
SE 79µg/dl, Price Jones Kurve Ø, osmotische Resistenz pathologisch, Hexokinase Ø, Haptoglobin 255 mg%, Erythrozytenenzyme Ø, Coombs-Test negativ, HbF 17,4 %, BSG 155/168 mm.

Markbefund: Mittlere Hypozellularität mit linksverschobener Granulopoese.

Chromosomenanalyse: Vermehrte Chromosomenbrüchigkeit.

Therapie: Transfusionen und Wachstumshormon.

2.11.71 Hämoglobin 3,0 g%, HK 12 %, MCH 25 pg, Leukozyten 1.050/µl.

Therapie: Transfusionen, 2 x wöchentl. 1 Ampulle Wachstumshormon.

20.12.71 Hämoglobin 3,5 g%, SE 128 µg/dl.

Therapie: Transfusionen, 2 x 150 mg Desferral

26.1.72 Hämoglobin 3,7 g%.
Körpergröße 94,5 cm.
Therapie: Transfusionen, tägl. 5 mg Primobolan, Multibionta, 2 x wöchentl. Wachstumshormon.

24.3.72 Hämoglobin 4,0 g%.
Körpergröße 96,5 cm.
Therapie: Transfusionen, tägl. 5 mg Primobolan, Multibionta, 2 x wöchentl. Wachstumshormon.

27.4.72 Hämoglobin 3,7 g%, Leukozyten 1.600/µl,
Körpergröße 97,5 cm.
Therapie: Transfusionen, 1 Ampulle Gammavenin, 2 x wöchentl. Wachstumshormon.

5.7.72 Hämoglobin 4,7 g%.
Körpergröße 101 cm.
Therapie: Transfusionen, 3 x wöchentl. Wachstumshormon.

8.5.73 Anzeichen für Organsiderose,
Körpergröße 110 cm.
Hämoglobin 4,6 g%, Leukozyten 2.100/µl,
Diffbb: Sgm 22, Ly 72, Mo 2, 4 atypische Zellen.
SE 190 µg/dl, EBK 242 µg/dl.
BSG 18/48 mm.
Therapie: Transfusionen

12.7.73 Fieberhafter Infekt, Nasenbluten.
Hämoglobin 3,1 g%

Markbefund: Hypozelluläres Mark mit vereinzelten Megakaryozyten, reichlich Plasmazellen, quantitativ normale Erythropoese, einige Jollykörperchen, relativ normale Granulopoese.
Therapie: Transfusionen

13.8.73 Nasenbluten
Hämoglobin 4,6 g%, Leukozyten 1.300/µl, Diffbb: Ø.
Therapie: Transfusionen, tägl. 5 mg Primobolan, Anvitoff, 2 x 80 mg Desferal.

Ab 29.8.73 tägl. 5 mg Decortin.

19.3.74 Hämoglobin 5,9 g%, Leukozyten 2.150/µl, Thrombozyten 5.000/µl, Retikulozyten 34 %o.
Therapie: Transfusionen, Decortin.

15.5.74 Häufiges Nasenbluten.
Hämoglobin 4,6 g%
Therapie: Transfusionen, Decortin, 100 mg Desferal.

26.8.74 Pneumonie im rechten Oberlappen.
Hämoglobin 5,2 g%, Leukozyten 2.600/µl, Thrombozyten 15.000/µl, Retikulozyten 0 %o.
Therapie: Transfusionen, tägl. 5-20 mg Decortin.

23.9.74 Hämoglobin 7,5 g%
Therapie: Transfusionen

17.10.74 Abszedierende Pneumonie.
Hämoglobin 8,0 g%
Therapie: tägl. 3 mg Decortin,
14 Tage lang Erythromycin.

11.11.74 Hämoglobin 3,7 g%
Therapie: Transfusionen

23.2.75 Petechiale Blutungen im Gesicht und ober- und unterhalb des rechten Ellenbogens, hochfrequente Atmung. Plötzlicher Blutdruckabfall mit akutem Atem- und Herzstillstand. Exitus letalis durch Pseudomonas-Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie.

Verlauf 3 Jahre 9 Monate.

Patient 13,
w, 7 Jahre 6 Mon.

Kurzanamnese: "Small for date" bei Geburt. Das Kind war schon immer blaß, in den letzten Jahren traten vermehrt blaue Flecken auf.

Erstbefund: 16.11.78 Auffällige Blässe, petechiale Hautblutungen, periokulär sowie an Ober- und Unterschenkeln, 6-8 Café-au-lait-Flecken im Rumpfbereich, Körperlänge 2 cm unterhalb der 3. Perzentile, schlechter EZ, auffällige Fazies mit mongoloider Lidachse, Leber und Milz unauffällig.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 7,3 g%, Erys 2,3 Mill./µl, HK 25 %, MCH 29 pg, Leukozyten 2.790/µl, Diffbb: Ø, Thrombozyten 40.000/µl, Retikulozyten 35 %o. Haptoglobin 4 mg%, Hämopexin 92 mg/dl, Lysozym Ø, Eiweißelektrophorese Ø, Antikörpersuchtest negativ, Erythrozytenenzyme Ø, Zucker-, Wasser- und Wärmeresistenz Ø, alkalische Leukozytenphosphatase 214, HbF 10,6 %.
BSG 42/92 mm.

Markbefund: leichte Hypozellularität mit gesteigerter Erythropoese, Granulopoese vermindert, wenig Megakaryozyten.

Chromosomenanalyse: pathologisch, vermehrte Brüchigkeit, 25 % Heteroploidie, 30 % strukturell abweichende Mitosen.

Therapie: Transfusionen, Decortin.
Hämoglobin 7,3 g%, Leukozyten 2.400/µl, Diffbb: Sgm 27, Ly 70, Mo 1, Eo 2. Thrombozyten 23.000/µl, Retikulozyten 19 ‰.

7.10.80 Wiederaufnahme zur Transfusions- und Oxymetholon-Therapie.

9.3.81 Erbrechen, Kopfschmerzen, Nasenbluten.
Thrombozyten 4.000/µl
Therapie: Thrombozytenkonzentrat

10.3.81 Erneutes Nasenbluten.
Therapie: Thrombozytenkonzentrat

13.3.81 Plötzliches Eintrüben, im Computertomogramm links occipital ausgedehnte intracerebrale Blutungen.
Trotz sofortiger Gabe von Fortecortin, Lasix und Thrombozytenkonzentrat Exitus letalis durch Hirnblutung.

Verlauf 2 Jahre 4 Monate.

Patient 14,
w, 5 Monate

Erstbefund: 3.9.63 Auffällige Blässe, schlechter AZ, Leber und Milz je 1 Qf verbreitert.

Hämatol. Befund: Erys 1,36 Mill./µl, Leukozyten 22.000/µl, Thrombozyten 300.000/µl, Retikulozyten 4 ‰, 10 % Monozyten.
Price Jones Kurve links verschoben, osmotische Resistenz pathologisch vermindert, Erythrozytenhexokinase Ø, SE 326 µg/dl, HbF 0,3 %.
BSG 76/113 mm.

Markbefund: mäßige Hypozellularität, vermehrt Lymphozyten und Retikulumzellen, reichlich Megakaryozyten, die Granula der Neutrophilen sind vergröbert.
Therapie: Transfusionen, Prednison, tägl. Folsan, Vit.C, B.

15.5.64 Hämoglobin 6 g%, Retikulozyten 30 ‰.
Therapie: Transfusionen

8.6.64 Hämoglobin 5 g%
Therapie: tägl. 1 mg/kg Ultracorten, 2 x wöchentl. 25 mg Depot-Testosteron i.m.

18.10.65 Hämoglobin 5 g%, Leber 4 Qf, Milz 3,5 Qf verbreitert.
Therapie: Transfusionen, tägl. 1 mg/kg Ultracorten und Testoviron.

Bis 25.10.69 ambulante Behandlung.
Therapie: s. oben, 2 x 300 mg Benadon, 200 mg Oxymetholon.

Anfang 1981 Splenektomie mit antibiotischer Prophylaxe (Baycillin).
Therapie: Alle 3 Wochen Transfusionen.

5.1.82 Hämoglobin 7,5 g%, Leukozyten 18.750/µl, Diffbb: Promyelozyten 3, Stb 8, Sgm 12, Ly 15, Normoblasten 62.

6.1.82 Exitus letalis durch Herz-Kreislaufversagen bei Pneumokokkensepsis nach Splenektomie.

Verlauf 8 Jahre 4 Monate.

Patient 15,
w, 5 1/2 Mon.

Kurzanamnese: Nach Infekt der oberen Luftwege zunehmende Blässe.

Erstbefund: 11.1.64 Auffällige Blässe der Haut und Schleimhaut, reduzierter AZ, Systolikum über Herzspitze, Leber 1,5 Qf verbreitert, Milz 1 Qf.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 3,1 g%, Erys 1,7 Mill./µl, Retikulozyten 76 %o. Keine Heinzkörper, Bilirubin Ø, Coombs-Test negativ, osmotische Resistenz Ø, Kälteagglutinine negativ.
Therapie: Transfusionen, Eisenpräparate.
Danach Normalisierung des Blutbildes.

16.6.64 Hämoglobin 6,1 g%, Erys 2 Mill./µl, Leukozyten 10.500/µl, Thrombozyten 34.000/µl, Retikulozyten 26 %o.

Markbefund: mittlere Hypozellularität, wenig rote Vorstufen, zahlreiche Lymphozyten und Eosinophile.
Therapie: tägl. 5 mg Decortin.

26.5.65 Therapie: tägl. 10 mg Ultracorten.

16.6.66 Remission

2.5.75 Hämoglobin 11,5 g%, HK 33 %, Leukozyten 4.450/µl, Diffbb: Sgm 39, Ly 60, Eo 1, Thrombozyten 230.000/µl, Retikulozyten 12 %o.

Keine weitere Therapie.

Patient 16,
w, 2 Mon. 1 Woche

Erstbefund: 11.3.81 Auffällige Blässe, Milz 2 QF verbreitert.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 8,3 g%, HK 23 %, Diffbb: Stb 6, Sgm 9, Ly 83, Mo 2, Thrombozyten 16.000/µl. BSG 25/65 mm.

Markbefund: Hyperzellularität, Erythro- und Myelopoese zeigen Reifungsstörungen, Nachweis von thrombozytenphagozytierenden Makrophagen.
Therapie: Decortin

5.6.81 Exitus letalis

Verlauf 3 Monate.

Patient 17,
m, 6 Jahre 9 Mon.

Erstbefund: 15.7.76 Auffällige Blässe, Leber 1 Qf verbreitert.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 8,7 g%, Leukozyten 1.693/µl, Diffbb: Sgm 33, Ly 65, Eo 2. Thrombozyten 141.000/µl, Retikulozyten 17 ‰.
Antinukleäre Faktoren negativ, Antikörpersuchtest negativ, Erythrozytenenzyme Ø, SE 52 µg/dl, EBK 361 µg/dl, HbF Ø, BSG 25/52 mm.

Markbefund: starke Hypozellularität, Thrombopoese unauffällig.

Therapie: Albiotic, Decortin, tägl. 2 x 1/2 Tbl. Oxymetholon.

3.10.76 Hämoglobin 12,2 g%, Erys 4,8 Mill./µl, Leukozyten 5.500/µl, Diffbb: Stb 2, Sgm 50, Ly 42, Mo 2, Eo 3, 1 atypische Zelle.

Markbefund: PAS positiv, Diagnose: akute lymph. Leukämie.
Therapie: Vincristin, Decortin, 10 mg Methotrexat intrathekal.

17.11.76 Erneute intrathekale Injektion von Zytostatika, ZNS-Bestrahlung.

31.10.77 Rezidiv
Therapie: Crasnitin, Vincristin, Adriablastin.

1979 Exitus letalis nach 3. Rezidiv.

Patient 18,
w, 12 Jahre 3 Mon.

Erstbefund: 20.2.73 Auffällige Blässe, multiple Petechien im Rumpf und Extremitätenbereich, Milz 2 Qf verbreitert.

Hämatol. Befund: Hämoglobin 8,4 g%, Erys 2,9 Mill./µl, Leukozyten 2.600/µl, Diffbb: Jgl 2, Stb 4, Sgm 24, Ly 66, Eo 4. Thrombozyten 11.000/µl, Retikulozyten 1 %o.

Markbefund: starke Hypozellularität, wenig Megakaryozyten.
Therapie: Oxymetholon, Decortin.

8.3.73 Diagnose: akute myeloische Leukämie

Weiterer Verlauf unbekannt.

3. FALLBESPRECHUNG UND DISKUSSION

In den Jahren 1959 bis 1982 wurden 18 Fälle unter der Verdachtsdiagnose einer aplastischen oder aregeneratorischen Anämie eingeliefert.

Die besprochenen Patienten, beiden Geschlechts und zwischen 1 und 15 Jahre alt, verteilen sich auf die nachstehenden Diagnosen (Tab. 1, Abb. 1):

a) 11 erworbene aplastische Anämien
b) 2 angeborene aplastische Anämien, Typ Fanconi
c) 2 Präleukosen
d) 2 angeborene aregeneratorische Anämien, Typ Blackfan Diamond
e) 1 Lymphohistiozytose

Allgemein werden die aplastischen Anämien wie folgt klassifiziert:

1. ERWORBENE FORM

   a) idiopathisch
   b) medikamentös
   c) chemische Noxen
   d) ionisierende Strahlen
   e) infektiös
   f) durch Schwangerschaft
   g) Thymome
   h) paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

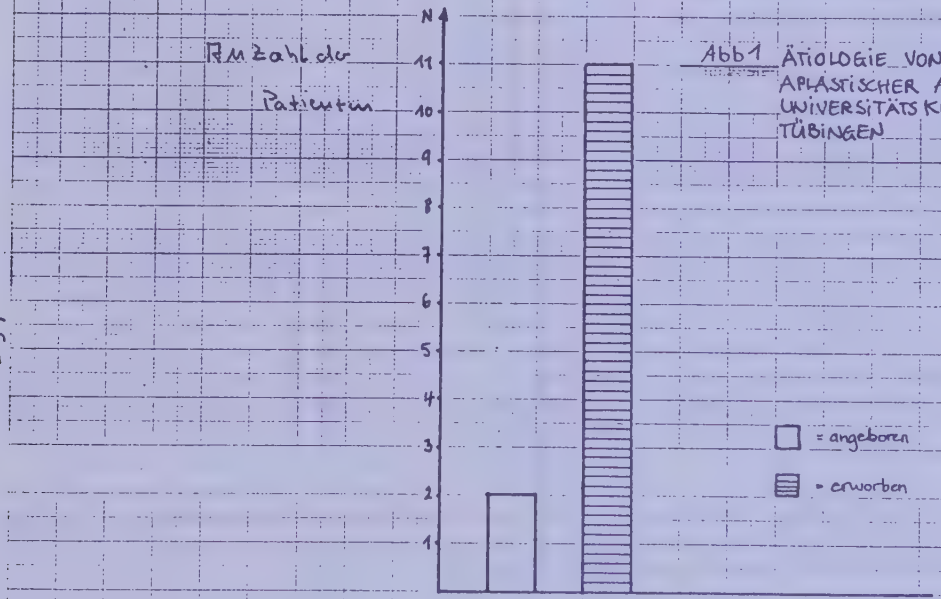


Abb 1 ÄTIOLOGIE VON 13 FÄLLEN VON APLASTISCHER ANÄMIE AN DER UNIVERSITÄTS KINDERKLINIK TÜBINGEN

2. PRÄLEUKOSEN, AML, ALL

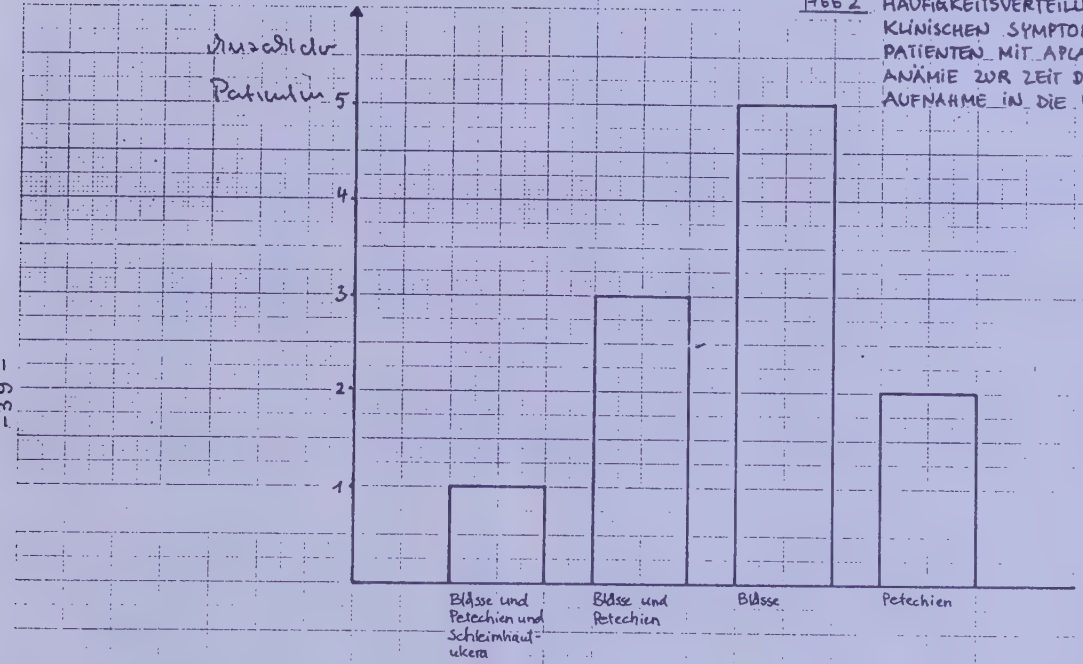
3. ANGEBORENE FORM

a) familiäre aplastische Anämie
b) Fanconi Anämie
c) Dyskeratosis congenita
d) Søhwachmann-Diamond-Syndrom
e) amegakaryozytäre Thrombozytopenie
f) Thrombozytopenie mit fehlenden Radii (TAR Syndrom)
g) Bloom's Syndrom

4. AREGENERATORISCHE ANÄMIEN

a) erworbene chronische Form
b) angeborene chronische Form (Blackfan-Diamond)
c) passagere Erythroblastopenie bei Kleinkindern

Abb 2 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER KLINISCHEN SYMPTOME BEI 11 PATIENTEN MIT APLASTISCHER ANÄMIE ZUR ZEIT DER AUFNAHME IN DIE KLINIK



3.1. ERWORBENE FORM DER APLASTISCHEN ANÄMIE

Die Symptome der aplastischen Anämie sind entsprechend ihrem Ausprägungsgrad, d.h. Anzahl der neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Retikulozyten von leicht, über mittel bis schwer zu bezeichnen.
Hierbei zeugen Petechien, Epistaxis, Schleimhautblutungen und Ecchymosen mit als erstes von einem mehr oder weniger ausgeprägten Thrombozytenmangel.
Der Mangel an Granulozyten, insbesondere der Neutrophilen, hat Ulzerationen im Schleimhautbereich, bakterielle Infektionen und Fieber zur Folge, und als meist letztes Zeichen deutet sich der Mangel an Erythrozyten durch rascheres Ermüden, Blässe und herabgesetzte Leistungsfähigkeit an.
Zwar war die erworbene Form mit 11 von 13 Fällen die häufigste, jedoch stellt sich in der Tübinger Studie die Reihenfolge der manifest werdenden Symptome anders dar. In 5 von 11 Fällen wurde eine auffällige Blässe als Erstsymptom angegeben. In 3 Fällen traten Blässe und durch die Thrombozytopenie bedingte Blutungen, vor allem petechialer Art, gemeinsam auf.
In 2 Fällen wurden zunächst nur Blutungen beobachtet und lediglich einmal traten zu der eben beschriebenen Blässe und den Hautblutungen zusätzliche Schleimhautulzera auf (Abb. 2).

3a)

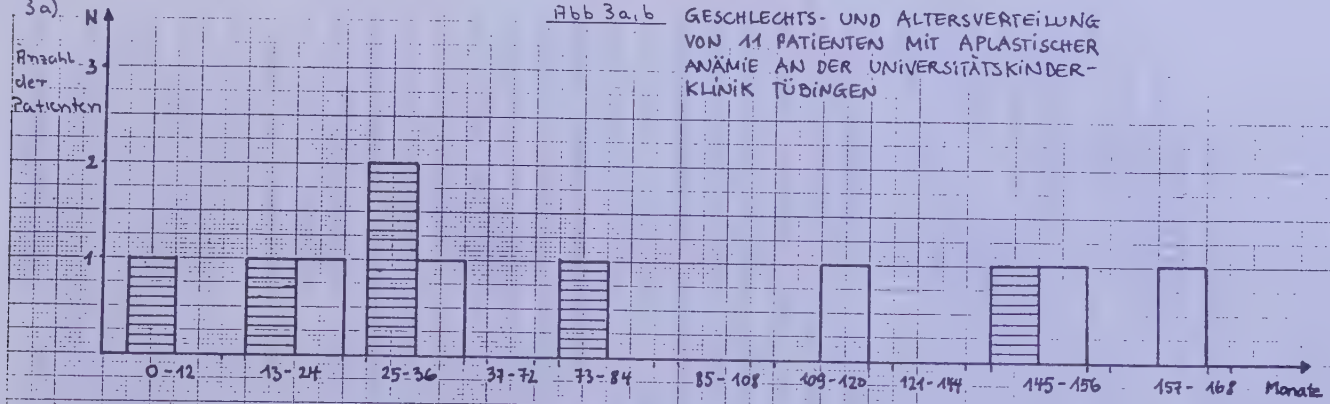
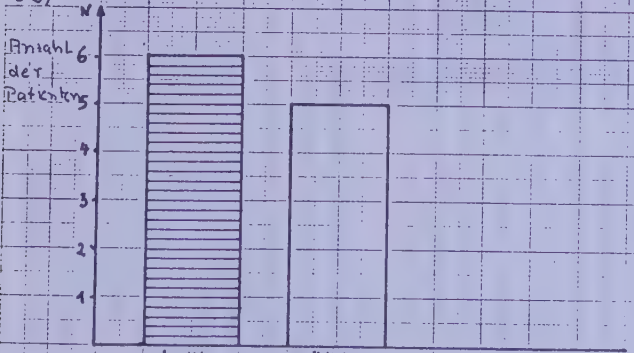


Abb 3a,b GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG VON 11 PATIENTEN MIT APLASTISCHER ANÄMIE AN DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK TÜBINGEN

3b)



3.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Angehörige aller Rassen können, unabhängig vom Geschlecht, an der erworbenen Form der aplastischen Anämie erkranken, wobei gewisse regionale Unterschiede bestehen, was die Häufigkeit betrifft.

Laut CAMITTA et al. (2) tritt die Erkrankung im Fernen Osten 4 bis 5 mal häufiger als in den USA oder Europa auf, was mit den teilweise ungenügenden Auflagen im dortigen Umweltschutz und der Medikamentenzulassung bei zunehmender Industrialisierung erklärt werden könnte.
Genauere Zahlen über die Häufigkeit liegen nicht vor, sie schwanken zwischen 2 bis 13 Fälle pro 1 Million Einwohner nach NATHAN und OSKY (3), wobei die Erkrankung bevorzugt in der Altersklasse über 60 Jahre auftritt. Nur 1/4 der Fälle sind bei Erstmanifestation jünger als 20 Jahre (4,5,6,7,8). In der Altersklasse unter 20 Jahre ließ die hiesige Studie keine besondere Verteilung der betroffenen Kinder erkennen. Zwei Gipfel deuten sich mit 6 Fällen zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr und mit 4 Fällen zwischen dem 9. und 15. Lebensjahr an (Abb. 3a).
Das Verhältnis männlich zu weiblich war 6 zu 5 und ist damit, wie oben angegeben, annähernd 1 (Abb. 3b).

3.1.2. ÄTIOLOGIE

Während im Schrifttum fast 70 % der Fälle in Europa und annähernd 90 % in Japan (2) als idiopathisch bezeichnet werden, kann davon ausgegangen werden, daß dies in der Tübinger Studie nur in 4 der 11 Fälle zutraf.
Die verbleibenden 7 Fälle verteilten sich wie folgt:

viral: 4 (kein Fall von Hepatitis)
Chloramphenicol: 1
Salizylamid: 1
Benzolhaltiger Farblöser: 1

Es muß jedoch einschränkend gesagt werden, daß verläßliche Angaben über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einer möglichen Noxe und dem Beginn der Krankheit selten zu erhalten sind. Häufig sind die Patienten mit mehreren potentiell knochenmarkschädigenden Noxen in Kontakt gekommen, wodurch die ätiologische Aussage erschwert wird.
Für einige Medikamente sind Aussagen über ihre markschädigende Wirkung bekannt.
Zum Beispiel liegt für Chloramphenicol die Häufigkeit für die Auslösung einer Aplasie des Markes zwischen 1/10.000 und 1/40.000 (9-17), für Phenylbutazon wird die Häufigkeit mit etwa 1/124.000 angegeben (18,19). Hierbei ist zu erwähnen, daß Phenylbutazon in Schweden zur Zeit aufgrund der stark eingeschränkten Verabreichung von Chloramphenicol statistisch an 1. Stelle steht (20),
für Quinakrine wurde eine Häufigkeit zwischen 1/25.000 und 1/40.000 gefunden (9).

Für die medikamentös induzierten aplastischen Anämien werden pathogenetisch nach NATHAN und OSKY (3) drei Wirkungsmechanismen diskutiert:

1) Medikamente, zu deren Nebenwirkungen obligatorisch die Suppression der blutbildenden Organe gehört (z.B. Antimitotika, Antimetaboliten, Zytostatika).
   Sie ist dosisabhängig und meist reversibel.
2) Medikamente, welche als unerwünschte Nebenwirkung eine Knochenmarksuppression hervorrufen, die ebenfalls dosisabhängig und meist reversibel ist (z.B. Chloramphenicol (9-12, 24), Chlorpromazin, Phenytoin, Thiouracil, Methicillin u.a.).

3) Medikamente, welche die relativ seltene sog. idiosynkratische Form der aplastischen Anämie hervorrufen. Sie kann sich sofort oder nach einer gewissen Latenzperiode manifestieren, die Prognose ist oft infaust.

Beim Chloramphenicol ist sowohl der dosisabhängige als auch idiosynkratische Wirkungsmechanismus möglich. Beide treten aber nach NATHAN und OSKY (3) nie gleichzeitig auf. Sichtbare Veränderungen des intrazellulären Proteinstoffwechsels sowie Vakuolenbildung in einem Teil der Erythroblasten wurden von NATHAN und OSKY (3) und anderen Autoren (27-29) beschrieben, wobei letztere zusätzlich eine Hemmung der mitochondralen Proteinsynthese postulieren (12, 30).

Des weiteren hängt die Wahrscheinlichkeit, an einer medikamenteninduzierten aplastischen Anämie zu erkranken, vom Zustand der Leber- und Nierenfunktion ab, da eine Vielzahl der Medikamente in der Leber glukoronisiert und über die Niere ausgeschieden wird.
Bei der idiosynkratischen Form der aplastischen Anämie soll eine familiäre Disposition vorliegen, wie Familien- und Zwillingsstudien zeigen (13, 31-34).

Zu den Medikamenten, die unter üblicher therapeutischer Dosierung eine Aplasie erzeugen, gehören fast alle Zytostatika, z.B.

1) alkylierende Substanzen (Busulfan, Melphalan, Cyclophosphamid,
2) Antimetaboliten (z.B. 6-Mercaptopurine, Thioguanine, Cytosinarabinoside),
3) Antimitotika (z.B. Colchizin, Vincaalkaloide),
4) Antibiotika (z.B. Daunorubicin, Adriamycin).

Medikamente, die gelegentlich eine Markhypoplasie bzw. Aplasie erzeugen, sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 2: Liste der Medikamente, die eine Markhypoplasie bzw. -aplasie erzeugen können

Substanzgruppe	20 bis 100 mitgeteilte Fälle	Einzelne Fälle
Antibiotika und Bakteriostatika	Chloramphenicol	Streptomycin Penicillin Amphotericin B Methicillin Oxytetracyclin Sulfonamide Sulfisoxazole (Gantrisin) Sulfamethoxypyridazin Thiosemicarbazone
	Organische Arsenpräparate	
Antikonvulsiva	Methylphenyläthylhydantoin (Mesantoin) Trimethadion	Methylphenylhydantoin Diphenylhydantoin
Thyreostatika		Kaliumperchlorat Carbimazol Methimazol Thiouracil
Antidiabetika		Tolbutamid Chlorpropamid Carbutamid
Antihistaminika		Tripelenamin
Antirheumatika Analgetika	Phenylbutazon Gold	Acetylsalicylsäure Indomethacin Allopurinol Phenacetin Penicillamin
Sedativa und Psychopharmaka		Meprobamat (Miltaun) Lithium Phenothiazine Chlorpromazin Promazin Mepazin Chlordiazepoxid

Fortsetzung der Tab. 2:

Substanzgruppe	20 bis 100 mitgeteilte Fälle	Einzelne Fälle
Anti-Malaria-Mittel		Quinacrin (Atebrin) Chloroquin Pyrimethamin
Übrige Substanzen		Acetazolamid (Diamox) Haarfärbemittel Dinitrophenol Thiocyanat Wismuth, Quecksilber Kolloidales Silber Tetrachlorkohlenstoff Thoriumdioxyd (Thorotrast) Chinidinsulfat Methyldopa Chlorothiazid

3.1.2.1. CHEMISCHE NOXEN

Eine Reihe chemischer Substanzen (35-40) und Umweltgifte (41-43) können ebenfalls die Hämatopoese beeinträchtigen, wobei Benzol besonders hervorgehoben werden soll. Es ist, da in Lösungsmitteln, Klebstoffen (44, 45) und Farben enthalten, sehr weit verbreitet und findet auch in der Leder- und Kunststoffindustrie vielfach Verwendung.
Die dosisabhängige Wirkung läßt sich grob in eine primäre, die Granulopoese stimulierende, und eine sich daran anschließende sekundäre aplastische Phase einteilen.

Im allgemeinen kommt es nach Entfernung der Noxe zu einer Remission des Markes. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben worden, welche ähnlich der idiosynkratischen Form nach Jahren einen tödlichen Verlauf nahmen (46).

Man unterscheidet zwei Hauptgruppen:
1) benzolhaltige Lösungsmittel (dosisabhängig),
2) Insektizide (dosisabhängig, z.B. Chlordane, Chlorophenotan, Parathion, Pentachlorophenol, Gammabenzohexachlorid, Hexachlorcyclohexan.

3.1.2.2. IONISIERENDE STRAHLEN

Auch die durch ionisierende Strahlen erzeugten Schädigungen des Knochenmarkes sind dosisabhängig, und stehen damit in Beziehung zum Abstand der Strahlenquelle, der Bestrahlungsdauer und Strahlenart. Die Bedeutung der Bestrahlung für das früher gehäufte Auftreten der Knochenmarkschädigung bei Radiologen oder Beschäftigten in nukleartechnischen Anlagen, aber auch bei Patienten, die sich einer therapeutischen Bestrahlung unterzogen haben (47-49), wird besonders durch die im Anschluß an die Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki gemachten Beobachtungen unterstrichen (50). Nach KNOSPE und CROSBY (51) schädigen Strahlen in einer Dosis unter 200 rad die Stammzellen in reversibler Form direkt. Bei Dosen über 200 rad kommt es zusätzlich zu einer vielfach irreversiblen Schädigung der für die Ernährung und die Entwicklung der Stammzellen verantwortlichen Matrix (400-600 rad letal für das Mark).

3.1.2.3. INFEKTIONEN

Als weitere Ursachen der aplastischen Anämie kommen bakterielle und virale Infektionen, vor allem der oberen Luftwege, in Frage (23), was der hohe Anteil von 4 von 11 der Tübinger Fälle bestätigt.
Bei bakteriellen Ursachen steht die Tuberkulose im Vordergrund. Es soll jedoch auch Fälle von aplastischer Anämie bei vorausgegangener Bruzellose gegeben haben.
Eine exakte ätiologische Zuordnung der bakteriell ausgelösten Aplasien macht jedoch Schwierigkeiten, da meist eine antibiotische Behandlung erfolgte, die ebenfalls, vor allem bei Chloramphenicol-, Streptomycin- oder Sulfonamidgabe, als Ursache in Betracht kommt.

Das Spektrum viraler Infektionen als Ursache ist weiter gesteckt und reicht von Mononukleose (52-56), Röteln und Masern (57), über Cytomegalie (58) und Herpes zoster bis hin zu der besonders hervorzuhebenden Hepatitis, wobei sowohl die NonA-NonB- als auch die Hepatitis A vertreten sind (59). Die Prognose der meist 2 bis 4 Monate nach Infektion auftretenden aplastischen Anämie ist mit einer medialen Überlebenszeit von 6 Monaten ausgesprochen schlecht (60). Die Mortalität nach einem Jahr liegt bei 88 % (61). Bei der Hepatitis ist insofern ein direkter ätiologischer Zusammenhang herzustellen, da seit der Erstbeschreibung von LORENZ und QUAISER (62) weit über 100 Fälle (63, 64) beschrieben wurden, welchen sicher keine Medikamente mit potentiell knochenmarksuppressiver Wirkung verabreicht wurden.

Aus epidemiologischer Sicht sei noch erwähnt, daß der Altersgipfel mit über 60 % der Fälle unter dem 20. Lebensjahr liegt, wobei das männliche Geschlecht bevorzugt betroffen ist.
Als mögliche Ursachen der aplastischen Anämien werden sowohl eine direkte Stammzell- oder Matrixschädigung, als auch eine gestörte Immunantwort diskutiert (65).
Letzteres gewinnt dadurch an Bedeutung, daß bei der Transplantation von Knochenmark von einem identischen Zwilling, bei bestehender aplastischer Anämie nach Hepatitis des anderen, erst eine vorhergehende immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid den gewünschten Erfolg brachte.
In vitro ließ sich außerdem eine Hemmung des Wachstums von CFU-C Zellkulturen durch das Empfängerserum zeigen.

3.1.2.4. SCHWANGERSCHAFT

Unklar ist der von FLEMING u.a. (66, 67) beschriebene Zusammenhang zwischen aplastischer Anämie und Schwangerschaft, wobei es in 8 Fällen nach Entbindung zu einer Remission gekommen sein soll.

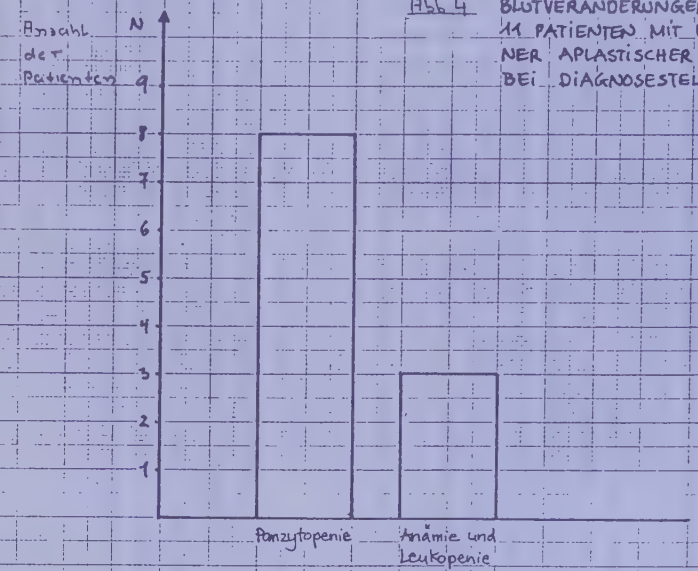
3.1.2.5. THYMOME

Bei dem gemeinsamen Auftreten von Thymomen und einer Knochenmarkdysfunktion steht die, mit einer Ausnahme (68) ausschließlich bei Erwachsenen aufgetretene aregeneratorische Anämie, auch "Pure Red Cell Aplasia" genannt, im Vordergrund. Auch hier sind die Zusammenhänge weitgehend ungeklärt (69).

3.1.2.6. PAROXYSMALE NÄCHTLICHE HÄMOGLOBINURIE (PNH)

Bei dieser Erkrankung handelt es sich wahrscheinlich um einen seltenen, erworbenen, clonalen Stammzelldefekt (70), der sich in einer gesteigerten Empfindlichkeit der Erythrozyten gegenüber im Serum befindlichen Faktoren wie Komplement, Thrombin und Properdin, mit daraus resultierender Lysis äußert. Die Hämolyse tritt besonders nachts auf und zeigt sich im hämoglobinhaltigen Urin (71).
Sowohl der Häm's Test als auch der Zuckerwassertest dienen dem Nachweis der Erkrankung.
Man geht davon aus, daß sich in 25 % der Fälle eine aplastische Anämie entwickelt.

Abb 4 BLUTVERÄNDERUNGEN VON 11 PATIENTEN MIT ERWORBENER APLASTISCHER ANÄMIE BEI DIAGNOSESTELLUNG



Tab. 3a: Die wichtigsten Labordaten der 18 Fälle von Panzytopenie

PAT. NR.	GE-SCHL.	RETI-KULO-ZYTEN norm. 10 ‰	Hb g%	HK %	ERYS MIO/UL	MCH FMOL
1	m	20	6,5(12)	15(37)	1,7(4,5)	-
2	m	0	3,0(12)	10(39)	-	-
3	w	9	6,9(13)	-	1,8(4,7)	-
4	m	3	7,6(12)	25(38)	-	-
5	w	-	4,8(11,5)	-	1,8(4,5)	-
6	w	14	5,9(13,5)	-	1,65(4,7)	3,6(2,9)
7	m	-	7,4(13,5)	22(40)	-	3,3(2,9)
8	w	15	8,0(12)	26(37)	2,5(4,5)	3,2(2,7)
9	w	-	5,8(13,5)	15(40)	1,7(4,7)	-
10	m	-	7,4(11)	22(35)	-	-
11	m	0	7,7(11,5)	25(36)	-	-
12	w	6	4,8(12)	16(37)	-	-
13	w	35	7,3(12,5)	25(39)	2,3(4,6)	2,9(2,9)
14	w	4	4,0(11,5)	-	1,3(4,1)	-
15	w	76	3,1(11,5)	-	1,75(4,1)	-
16	w	-	8,3(11,2)	23(35)	-	-
17	m	17	8,7(12,5)	-	-	-
18	w	1	8,4(13,5)	-	2,9(4,7)	-

( ) = geben die alters- und geschlechtsentsprechenden Normwerte an

\- = nicht angegeben

Ø = im Normbereich bzw. normal

Tab. 3b: Die wichtigsten Labordaten der 18 Fälle von Panzytopenie

Pat. Nr.	HbF %	HbA_2 % norm. 1,5-3%	GLUTATHION-REDUKTASE	PRICE-JONES	SE µg/dl	EBK µg/dl norm. 280-350
1	15(2)	1,3	-	-	100(70)	-
2	-	-	erniedrigt	-	-	-
3	22,6(2)	-	erniedrigt	-	275(100)	Ø
4	Ø (2)	Ø	Ø	-	232(70)	362
5	-	-	-	-	67(60)	450
6	-	-	-	-	-	-
7	0,9(2)	-	-	zwei-gipflig	246(100)	-
8	8,8(2)	2,3	Ø	Ø	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	Ø(2)	2,1	Ø	-	56(60)	-
12	17,4(10)	-	Ø	Ø	79(70)	-
13	10,6(10)	-	Ø	-	214(90)	-
14	0,3(10)	Ø	Ø	links-versch.	326(60)	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	Ø(2)	-	Ø	-	52(80)	361
18	-	-	-	-	-	-

Ø = im Normbereich bzw. normal

- = nicht angegeben

Tab. 3c: Die wichtigsten Labordaten der 18 Patienten mit Panmyelopathie

PAT. NR.	WÄRME-RESI-STENZ	ZUCKER-WASSER	COOMBS	BSG norm.m.3/18 norm.w.6/20 mm n.W.	LEUKOZYTEN/µl
1	-	-	-	24/60	5500(10.000)
2	-	-	-	58/115	2900 (9.000)
3	-	Ø	negativ	44/91	3200 (8.000)
4	-	-	-	29/124	2600(10.000)
5	-	-	-	-	6120(10.000)
6	-	-	negativ	-	2800 (8.000)
7	-	-	negativ	50/100	3000 (8.000)
8	Ø	Ø	-	20/42	2700(10.000)
9	-	-	-	-	3000 (8.000)
10	-	-	negativ	-	1200(11.000)
11	-	-	-	2/21	2980(10.000)
12	-	path.	negativ	155/168	1700(10.000)
13	Ø	-	-	42/92	2790 (9.000)
14	-	path.	-	76/113	22000(11.000)
15	-	-	-	10/35	9000(11.000)
16	-	-	-	25/65	-
17	-	-	-	25/52	1693 (9.000)
18	-	-	-	60/120	2600 (8.000)

Ø = im Normbereich bzw. normal

- = nicht angegeben

Tab. 3d: Die wichtigsten Labordaten der 18 Patienten mit Panmyelopathie

PAT. NR.	NEUTROPHILE GRANULOZYTEN/UL	DIFF BB	ALK. LEUKOZYTEN-PHOSPHATASE	THROMBOZYTEN norm. 150.000 - 450.000/UL
1	2420	Stb4,Sgm39,Ly51,Mo1,Eo5 (Neutr.40, Ly 50)	-	100.000
2	696	Stb8,Sgm16,Ly50,Mo23,Ba2, Eo1 (Neutr.50, Ly 40)	-	65.000
3	736	Stb8,Sgm15,Ly63,Mo2,Eo2, 10 unreife Zellen (Neutr.60, Ly 30)	-	90.000
4	708	Stb9,Sgm19,Ly70,Mo2 (Neutr.40, Ly 50)	Ø	10.000
5	850	Ø (Neutr.40, Ly 50)	-	-
6	840	Ly70 (Neutr.60, Ly 30)	-	36.000
7	720	Stb5,Sgm16,Ly74,Mo5 (Neutr.60,Ly 30)	-	18.000
8	135	Ly 95 (Neutr.40, Ly 50)	-	38.000
9	588	-	-	37.000
10	0	Ly 100	190	12.000
11	59	Sgm2,Ly93,Mo3,Ba1,Eo1 (Neutr.40, Ly50)	-	131.000
12	850	Stb6,Sgm44,Ly40,Mo6 (Neutr.40, Ly 50)	-	15.000
13	1785	Ø (Neutr.50, Ly 40)	214	40.000
14	0	Mo 10 (Neutr.35, Ly 55)	213	300.000
15	1120	-	-	34.000
16	-	Stb6,Sgm9,Ly83,Mo2 (Neutr.35, Ly 55)	-	16.000
17	558	Sgm33,Ly65,Eo2 (Neutr.50, Ly 40)	-	141.000
18	780	Jg12,Stb4,Sgm24,Ly66,Eo4 (Neutr.60, Ly 30)	-	11.000

Ø = im Normbereich bzw. normal

- = nicht angegeben

Tab. 3e: Die wichtigsten Labordaten der 18 Patienten mit Panmyelopathie

PAT. NR.	HEXO-KINASE	LDH IE/l norm.80-240	IgG	IgA	IgM	SUCHTEST
1	-	-	Ø	Ø	Ø	-
2	-	Ø	erniedr.	Ø	erniedr.	Ø
3	Ø	-	Ø	Ø	Ø	-
4	Ø	366	Ø	Ø	Ø	glatte Muskulatur
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø
8	Ø	-	-	-	-	Ø
9	-	-	-	-	-	-
10	-	700	Ø	Ø	Ø	Ø
11	Ø	-	320	Ø	Ø	-
12	Ø	-	erhöht	erhöht	erhöht	-
13	Ø	287	-	erhöht	erhöht	Ø
14	Ø	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	Ø	-	-	-	-	Ø
18	-	-	-	-	-	-

Ø = im Normbereich bzw. normal

- = nicht angegeben

Tab. 3f: Angaben über Leber-, Milz- und Lymphknotenvergrößerung der 18 Patienten mit Panmyelopathie

PAT.NR.	LEBER	MILZ	LYMPHKNOTEN
1	2 Qf	Ø	bds. cervical
2	Ø	Ø	Ø
3	Ø	1 Qf	Ø
4	Ø	Ø	Ø
5	Ø	Ø	Ø
6	Ø	Ø	Ø
7	2 Qf	Ø	nucheal
8	Ø	Ø	bds. cervical
9	Ø	Ø	Ø
10	4 Qf	1,5 Qf	Ø
11	Ø	Ø	bds. cervical
12	Ø	Ø	Ø
13	Ø	Ø	Ø
14	2 Qf	2 Qf	Ø
15	1,5 Qf	1 Qf	Ø
16	Ø	Ø	Ø
17	1 Qf	Ø	Ø
18	Ø	1 Qf	Ø

Ø = im Normbereich bzw. normal
Qf= Querfinger

3.1.3. LABORWERTE

In 8 der 10 Fälle bestand eine Panzytopenie, 3 Patienten hatten die Kombination von Anämie und Leukopenie, während die Thrombozyten im Normbereich lagen (Abb. 4).
Meist liegt eine normo- bis makrozytäre Anämie mit mäßiger Anisopoikilozytose vor (2, 60, 72, 73), von besonderer Wichtigkeit ist dabei die Erniedrigung der Retikulozytenzahl unter 1 ‰, was in der Tübinger Studie jedoch nur in 4 Fällen zutraf. Das Hämoglobin betrug im Mittel 6,4 g%, der Median lag bei 6,9 g%, die Variationsbreite zwischen 3 g% und 8 g%, was sich mit den Angaben anderer Autoren deckt. Der Anteil an HbF, welcher von normal unter 2 % gegen Ende des 1. Lebensjahres auf Werte zwischen 3 und 15 % und darüber steigen kann (21, 23, 74, 75), lag in 3 Fällen über der Norm. Der höchste Wert betrug 22,6 % (Tab. 3a, 3b).
Der Grund liegt darin, daß der Organismus sich aufgrund des vorherrschenden erythrozytären Mangelzustandes in diesen Fällen fetaler Formen der Erythropoese bedient. Das HbA_2 kann erhöht sein, war jedoch immer unauffällig (Tab. 3b).
Unter einigen gemessenen Aktivitäten von Erythrozytenenzymen war die Glutathionreduktase zweimal erniedrigt, während die Hexokinase unauffällig war. Pyruvatkinase, Phosphofruktokinase, Glukose-P-Isomerase, 2,3 Diphosphoglyceratmutase und Adenylatkinase, welche ebenfalls erniedrigt sein können, wurden genauso wie die Aktivität der Glukose-6-P-Dehydrogenase und der GSH-Gehalt der Erythrozyten nicht gemessen. Letztere können erhöht sein (76) (Tab. 3b, 3c).

Es gibt verschiedene Hypothesen über die Entstehung der Enzymdefekte bei Panmyelopathie:
1) Alle Enzymdefekte sind erworben.
2) Enzymverteilungsmuster, Zunahme von HbF und Änderung der Antigenstruktur der Erythrozyten bei dyserythropoetischen Anämien und refraktären Anämien zeigen Ähnlich-

keiten mit fetalen Erythrozyten. Es bestehen jedoch zum Teil erhebliche quantitative Unterschiede. Ursächlich wird die Reaktivierung reprimierter fetaler Gene diskutiert.

3) Vor allem dyserythropoetische Anämien weisen neben karyo- und zytokinetischen Abnormitäten auch Veränderungen im Nukleinsäurestoffwechsel auf, durch die es zur Störung der Koordination von DNA-Synthese und Zellzyklus kommt. Man diskutiert daher ursächlich für die Enzymdefekte und andere Störungen neben genetischer Repression und Derepression den asynchronen Verlauf genetischen Materials.
4) Für einige Enzyme (Pyruvatkinase, Phospho-Frukto-Kinase, Transaminasen) wurde bei einem Teil der Patienten neben dem Aktivitätsverlust auch ein Mangel an enzymassoziiertem Antigen gefunden und damit ein echter Molekulardefekt angenommen.

Alle genannten Ursachen für Enzymdefekte, d.h. partielle Derepression fetaler Gene, qualitative und quantitative Störungen genetischer Expression aber auch posttranslationale Veränderungen am Enzymprotein durch Inhibitoren mit dialysabler Mindermolekularität können vielleicht auch beim gleichen Kranken mit multiplen Enzymdefekten wirksam werden. Die genannten Defekte haben wahrscheinlich keine Bedeutung für die Entstehung der Panmyelopathie oder Anämie, sie sind wohl eher die Folge.
Die Price Jones Kurve, als Kriterium für die Verteilung der Erythrozytendurchmesser, im allgemeinen unauffällig (77), zeigte in 2 Fällen pathologische Veränderung in Form einer Linksverschiebung bzw. Zweigipfeligkeit (Tab. 3b).

Eine Reifungsstörung der Erythrozyten ist auch aufgrund von Radioisotopenuntersuchungen des Eisenstoffwechsels wahrscheinlich. Serumeisen war in 4 von 11 Fällen erhöht (2), die Eisenbindungskapazität in einem Fall erniedrigt (Tab.3b).

Der Gewebseisenumsatz kann vermehrt, der Hämoglobineisenumsatz vermindert (77,78) und die Plasmaeisenclearance verlangsamt sein.
Als Folge kommt es zu einer Umverteilung und verstärkten Anreicherungen des Eisens in Leber, Herz und Pankreas mit der Entwicklung einer Organsiderose (78). Der Häm's Test und der Zuckerwassertest sind in differentialdiagnostischer Abgrenzung zur PNH unauffällig (3), der Coombs-Test ist negativ und der Erythropoetinspiegel normal bis leicht erhöht (79,80). Dies wird, wenn gemessen, durch die Tübinger Fälle bestätigt. Ohne Vorliegen einer Infektion war in 6 der 11 Fälle die BSG mäßig bis stark erhöht (Tab. 3c). Als Ausdruck der Granulopoesestörung sei vor allem eine Verminderung der Neutrophilen mit Werten unter 350/µl - 500/µl (60) erwähnt. Dieser Wert, er gilt als einer der drei Parameter für die schwere Form der aplastischen Anämie, wurde nur in 2 Fällen unterschritten. Bei den restlichen 9 Patienten lagen leichtere Formen von Leukopenie vor. Eine kompensatorische Erhöhung der eosinophilen Granulozyten und Monozyten (18, 83) war in keinem der Fälle im Differentialblutbild festzustellen (Tab. 3d).
Die Angaben über eine Erhöhung der alkalischen Leukozytenphosphatase sind nicht einheitlich (3, 60), sie war in einem der Fälle leicht erhöht (Tab. 3d).
Initial kann ein Anstieg der Lymphozyten festgestellt werden, normalerweise ist deren Zahl jedoch erniedrigt, was bei Kindern als prognostisch ungünstig angesehen wird (18, 45, 83). Dies ließ sich nicht bestätigen.
Die Thrombozyten sind auf Werte zwischen 30.000/µl und 40.000/µl abgesunken (84), die Morphologie und Überlebenszeit ist normal. Die hiesigen Werte betrugen im Mittel 53.700/µl, der Median lag bei 37.500/µl, die Variationsbreite zwischen 10.000/µl und 131.000/µl Thrombozyten (Tab. 3d).

Der Serumspiegel für Vit.B12 und Folsäure liegt im Normbereich, gelegentlich wurde eine quantitative Veränderung der Immunglobuline beobachtet (85-87), was in der hiesigen Studie in einem Fall zutraf (Tab. 3e).
Für die Diagnostik der Art der Knochenmarkinsuffizienz ist es nach HEIMPEL u.a. (60) und CAMITTA (2) notwendig, daß sowohl eine Punktion zur Zellidentifizierung als auch eine Biopsie zur Bestimmung der Zellularität und des Knochenmarkaufbaus durchgeführt werden.
Des weiteren herrscht Einigkeit darüber, daß mehrere Punktionen an verschiedenen Körperstellen (mindestens 2) durchgeführt werden, um falsch positive Ergebnisse auszuschalten, welche durch hyperregeneratorische Bezirke, auch "hot spots" genannt, entstehen.
Der Zellgehalt im Knochenmark der hiesigen Patienten war in 3 Fällen leicht, in 2 mittelgradig und in 6 stark hypozellulär. Allgemein geht man davon aus, daß das Knochenmark bis auf wenige Ausnahmen hypozellulär ist, wobei die hämatopoetischen Zellen durch Fettmark ersetzt sind (45,88) (Tab. 4).
In 25 bis 80 % (2, 23), der Tübinger Wert bestätigt dies, findet man Fibrinexsudat, Plasmazellen, lymphoide Infiltrate, Retikulumzellen, Mastzellen, sowie vereinzelt Granulozyten und Normoblasten. Im Gefolge kann eine Osteoporose entstehen.
Die in einigen Fällen beobachtete Vergrößerung von Leber und Milz, in der Tübinger Studie traf dies für 3 Patienten zu, hat ihre Ursache nicht, wie zu vermuten wäre, in einer extramedullären Hämatopoese, sondern ist in den meisten Fällen auf eine mehr oder weniger ausgeprägte Organsiderose zurückzuführen (Tab. 3f).
Die Schwellung der Lymphknoten, vor allem im cervikalen und inguinalen Bereich, ist im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Infektionen zu sehen.

3.1.4. PATHOPHYSIOLOGIE

Zur Pathophysiologie lassen sich im Rahmen der Tübinger Studie keine Angaben machen, lediglich in einem Fall gelang der Nachweis von Antikörpern gegen glatte Muskulatur (Tab. 3e). Verantwortlich gemacht werden verschiedene Mechanismen.

a) Primäre Schädigung der Stammzellen durch eine Virusinfektion oder ein Agens. In diesem Zusammenhang seien die Untersuchungen von MORLEY und BLAKE erwähnt, welche eine durch Busulfan hervorgerufene Verminderung von Stammzellen durch darauffolgende Injektion von Markzellen gesunder Mäuse normalisieren konnten (89).
Ebenfalls zu diskutieren ist, ob eine Unterdrückung der normalen Hämatopoese sowohl durch den selektiven Ausfall von Stammzellen mit besonders großer Reproduktionsrate, als auch durch einen, ähnlich einer Leukose, abnormen Zellklonus, wie von ADAMSON (90) gezeigt, ursächlich von Bedeutung ist.
Andere Autoren glauben, daß anhand der von ihnen nachgewiesenen vermehrten Stammzellreplikationsrate bei verminderter Differentierungsrate in der Erholungsphase nach Bestrahlung, ein Mißverhältnis der beiden Zellfunktionen besteht.
Da der Mensch normalerweise über eine ausreichende hämatopoetische Kapazität verfügt, sollte eine verminderte Stammzellzahl nicht als einzige, wenn auch im Zusammenhang mit Busulfan beobachtete, Ursache angesehen werden.
Als weiterer pathogenetischer Faktor wird von einigen Autoren eine

b) Störung der Matrix, welche in ihrer Funktion als ernährendes Gewebe für die Proliferation und Differenzierung der Stammzellen von großer Bedeutung ist, hervorgehoben. Die von KNOSPE und CROSBY (51) durchgeführten Versuche mit SL-SLd Mäusen (91) scheinen dies zu bestätigen.

c) Helferzellbedingter Defekt und Lymphozytentoxizität.

Obwohl das lymphoide und hämatopoetische System aus den gleichen Stammzellen hervorgeht (3), ging man bisher davon aus, daß keine Kontrolle des ersteren über das zweite vorliegt. Diese These wird heute aufgrund von in vitro und in vivo gemachten Beobachtungen an thymektomierten Mäusen eingeschränkt. Die Tiere zeigten eine weniger ausgeprägte Remission, wenn ihnen Thymushormon bzw. Thymozyten injiziert wurden (92-94).

Auch NATHAN und Mitarbeiter (95) und METCALF und JOHNSON (96) gaben wesentliche Hinweise dafür, daß in vitro eine Beeinflussung der Differenzierung von erythropoetischen Stammzellkulturen (CFU-E) durch T-Lymphozyten bzw. deren Stoffwechselprodukten möglich ist (97-103).

Andere Studien wiederum diskutieren die Möglichkeit einer Zerstörung pluripotenter Stammzellen durch Lymphozyten. Gestützt wird diese These durch vereinzelte Fälle von Remission nach Antilymphozytenserumtherapie oder Endoxan^{R}, jedoch liegen bisher keine Kontrollstudien vor (104-106).

d) Immundefekte

In bis zu 25 % der Fälle von aplastischen Anämien gelang der Nachweis von Antikörpern gegen myeloische Zellen und deren Vorstufen (107). Ein Zusammenhang mit vorherigen Transfusionen sollte hierbei jedoch nicht außer acht gelassen werden. Sicher ist, daß es in einigen Fällen von chronischen aregeneratorischen Anämien ("Pure Red Cell Aplasia") zu einer komplementgebundenen zytotoxischen Reaktion gegen Erythroblasten kam (108).

Annähernd 50 % der Patienten mit chronisch aregeneratorischen Anämien haben ein Thymom, wobei die Thymektomie bei Erwachsenen mit der daraus resultierenden Reduktion der Antikörper in einigen Fällen zur partiellen Remission führte (109-111).

Der Nachweis von nichttransfusionsbedingten Antikörpern gegen periphere Blutzellen gelang bisher nicht. HEIMPEL u.a. (60) sehen jedoch in der Vermehrung von Plasmazellen, Lymphozyten und Gewebsbasophilen ein mögliches Zeichen einer gegen Knochenmarkzellen oder Matrix gerichteten Immunreaktion. Dagegen spricht die, abgesehen von wenigen Ausnahmen (112), fehlende Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie mit Cyclophosphamid oder Antithymozytenglobulin (113).

e) Hormone und Erythropoietin

Bei einer Unterfunktion des Knochenmarks ließ sich nur selten ein Mangel an koloniestimulierendem Hormon (CSA) beziehungsweise Erythropoietin nachweisen (114). Über Antikörperbildung gegen Erythropoietin wurde berichtet. In den meisten Fällen wurden normale oder erhöhte Erythropoietinkonzentrationen gefunden (115).

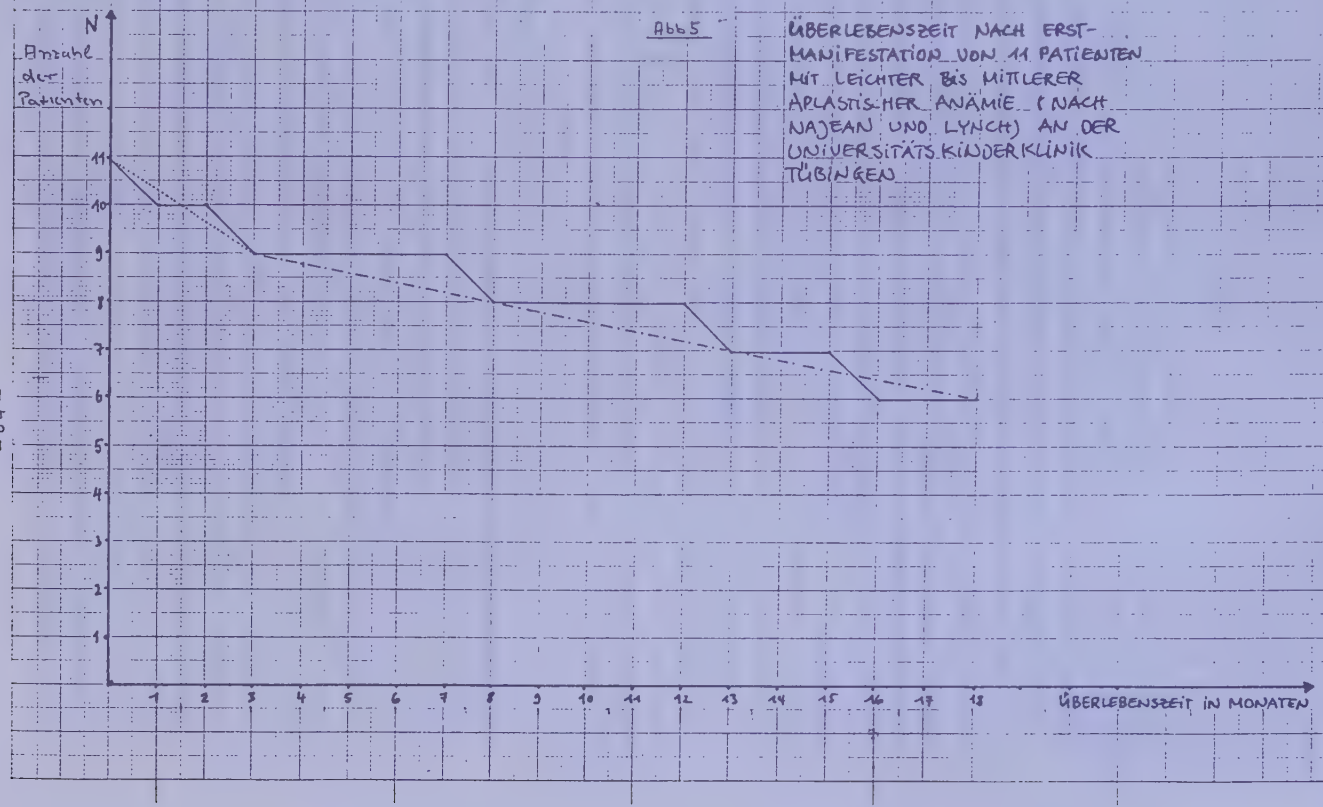
3.1.5. VERLAUF UND PROGNOSE

Beides hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Bestehen Veränderungen mit Verminderung von

1) neutrophilen Granulozyten 500/µl
2) Thrombozyten 20.000/µl
3) Retikulozyten 1-2 %

so spricht man von einer, in ihrer Prognose als ungünstig anzusehenden, schweren Form (116). Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei 6 Monaten (18, 72, 117-125), annähernd 80 % der Erkrankten sterben vor Ablauf von 2 Jahren. Die oben genannten Kriterien trafen auf keinen der 11 Tübinger Fälle zu, dementsprechend betrugen die Überlebenszeiten für 6 Monate 9/11
12 Monate 8/11
18 Monate 6/11 (Abb. 5).

Abb 5



ÜBERLEBENSZEIT NACH ERST-MANIFESTATION VON 11 PATIENTEN MIT LEICHTER BIS MITTLERER APLASTISCHER ANÄMIE (NACH NAJEAN UND LYNCH) AN DER UNIVERSITÄTS KINDERKLINIK TÜBINGEN

Tab. 4 : Übersicht über Knochenmarkbefund, Therapie, Überlebenszeit und Verlauf der 18 Fälle von Panmyelopathie

PAT. NR.	GE-SCHL.	ERKRANKUNG	ÄTIOLOGIE	ALTER b. DIAGNOSE	KNOCHEN-MARK	THERAPIE	ÜBERLE-BENSZEIT	VERLAUF
1	m	apl.Anämie	idiopath.	2J. 4M.	+	S	8M.	?
2	m	apl.Anämie	Chloramph.	6J.1OM.	+++	S, A, T	8M.	Tod durch Pseudomonas Sepsis
3	w	apl.Anämie	Salizylam.	13J.1OM.	+++	S, A, T	13M.	Tod durch Pseudomonas Sepsis, Douglas-Vulvaabszeß, Peritonitis
4	m	apl.Anämie	viral	3J.	+++	S, A, T	1M.	Tod durch Herz-Kreislaufversagen
5	w	apl.Anämie	viral	1J.4M.	+	A	6J. 1M. lebt noch	Remission
6	w	apl.Anämie	idiopath.	9J.11M.	+++	S, A, T	2J. 3M. lebt noch	Rezidiv
7	w	apl.Anämie	idiopath.	12J.2M.	+++	S, A, T	4J. 2M. lebt noch	Remission
8	w	apl.Anämie	viral	2J.4M.	++	S, T	3J.1OM. lebt noch	Remission
9	w	apl.Anämie	Benzol	12J.1M.	++	T	3M.	Tod durch Herz-Kreislaufversagen
10	m	apl.Anämie	viral	4M.	+++	S, T	1J. 4M. lebt noch	Rezidiv

Fortsetzung der Tab. 4 :

PAT. NR.	GE-SCHL.	ERKRANKUNG	ÄTIOLOGIE	ALTER b. DIAGNOSE	KNOCHEN-MARK	THERAPIE	ÜBERLE-BENSZEIT	VERLAUF
11	m	apl.Anämie	viral	1J.10M.	+	F	1J. 4M. lebt noch	Remission
12	w	Fanconi	angeb.	5J.11M.	++	S, A, T	45M.	Tod durch Pseudomonas Sepsis und Verbrauchs-koagulopathie
13	w	Fanconi	angeb.	7J. 6M.	+	S, A, T	28M.	Tod durch Hirnblutung
14	w	Blackfan Diamond	angeb.	5M.	+	S, A, T	22OM.	Tod durch Herz-Kreis-laufversagen
15	w	Blackfan Diamond	angeb.	5M.	++	S, T	18J.5M. lebt noch	Remission
16	w	Histiozyt.	-	2M.	-	S	3M.	?
17	m	ALL	-	6J.9M.	+++	S, A, T	36M.	Tod nach 3. Rezidiv
18	w	AML	-	12J.3M.	+++	S, A, T	?	?

Legende:

+	=	leicht hypozellulär	F	=	Folsäure
++	=	mittel hypozellulär	J	=	Jahr
+++	=	stark hypozellulär	M	=	Monat
S	=	Steroide	m	=	männlich
A	=	Androgene	w	=	weiblich
T	=	Transfusionen	-	=	nicht angegeben

Zu den prognostisch ungünstigen Faktoren zählen
1) akutes Auftreten (18)
2) Alter bei Erkrankung (18)
3) 70-80 % Lymphozyten im Markausstrich (3)
4) weibliches Geschlecht (18)
5) Schwere der Anämie
6) Retikulozytopenie
7) Verminderung der Plasmaeisenclearance und Eisenaufnahme (126)
8) HbF Erhöhung.

Diese genannten Kriterien, besonders aber das letzte, werden von CAMITTA (2) und BLOOM und DIAMOND (127) in Frage gestellt, und auch in der hiesigen Studie konnte unter anderem sicherlich auch aufgrund der kleinen Anzahl der Fälle kein Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und den oben aufgeführten Faktoren aufgezeigt werden. Lediglich die durch Markausstrich oder Biopsie nachgewiesene Hypo- bzw. Aplasie war von prognostischer Bedeutung.

Die spontane Heilungsrate liegt zwischen 3 und 30 % (119, 128 bis 132). Die Ergebnisse einiger Studien zeigt die Tab. 5.

Tab. 5: Internationale Therapieergebnisse von Panmyelopathien

1)	O'Gorman Hughes 1973 Boston und Sidney	23 Remissionen bei 92 Fällen
2)	Bloom 1972 Florida (USA) 1961-72	1 Remission bei 11 Fällen
3)	Danis Rubin 1972 New York (USA) 1966-70	2 Remissionen bei 7 Fällen
4)	Freedman et al. 1974 Toronto (Can.) 1963-72	10 Remissionen bei 23 Fällen
5)	Evans Manchester (GB) 1966-77	5 Remissionen bei 15 Fällen
		=41 Remissionen bei 148 Fällen
		=27,7 %

Mit einer Remission in 4 der 11 Fälle liegt die Tübinger Studie relativ günstig (Tab. 4a).

Die Haupttodesursachen für die verstorbenen 7 Patienten waren Herz-Kreislaufversagen und eine Sepsis, in 2 Fällen mit gesicherter Pseudomonas aeruginosa-Infektion (Tab. 4,5).

3.1.6. THERAPIE

Wie bereits einleitend erwähnt, gibt es eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten:

a) die sog. Expositionsprophylaxe als Präventivmaßnahme und bei bereits manifester Erkrankung die Entfernung bzw. das Absetzen der potentiell knochenmarksuppressiven Substanzen (z.B. Benzol) oder Medikamente (z.B. Chloramphenicol). Leider führt dieses nur in 10 % der Fälle zum Erfolg (116). Kommt es zu einer aplastischen Anämie mit Thrombozytopenie und Neutropenie, sollten z.B. keine Thrombozytenaggregationshemmer und intramuskulären Spritzen gegeben werden. Des weiteren empfiehlt sich eine gute orale Hygiene, sowie bei Frauen eine Unterdrückung der Menses durch Androgene bzw. Ovulationshemmer (2).

b) die Transfusionstherapie bzw. Substitutionstherapie mit Blutzellkomponenten, die meistens unumgänglich wird (72, 133). Besonders bei zu erwartender Langzeitsubstitutionstherapie sollten nur HLA-identische Blutzellen oder leuko- und thrombozytenarme Erythrozytenkonzentrate gegeben werden, um Sensibilisierungen und Transfusionsunverträglichkeitsreaktionen zu vermeiden. Weitere Komplikationen sind Organsiderose von Herz, Leber und Pankreas, sowie eine Serumhepatitis.
Zur Verwendung kommen vor allem Konzentrate von gewaschenen Erythrozyten, die Gefahr der Organsiderose läßt sich durch die Gabe von Chelatbildnern (z.B. Desferal) (134) vermindern.

Menschliches Ceruloplasmin soll die Transfusionsbedürftigkeit senken (135).
Die Meinungen über Indikation und Ausmaß der Transfusion von Thrombozyten variieren stark (136, 137), da die Sensibilisierung durch Blutplättchen besonders groß ist. Generell wird als kritische Grenze die Thrombopenie zwischen 15.000 und 20.000, bei Kindern sogar um 5.000/µl angesetzt. Große Chirurgie soll notfalls noch bei Werten um 15.000/µl möglich sein.
Granulozyten werden nur bei Infektionen und Septikämien gegeben, die Wirksamkeit prophylaktischer Gaben ist umstritten (138-140).
Generell sollten Transfusionen von Geschwistern oder Eltern bei Patienten, die für eine Knochenmarktransfusion vorgesehen sind, nur im äußersten Notfall vorgenommen werden, um eine Abstoßungsreaktion durch induzierte Antikörper nicht zu provozieren (2).

c) die Indikation zur Splenektomie ist nur selten zu stellen.
Sie kann bei Vorhandensein von Antikörpern gegen periphere Blutzellen sinnvoll sein. Das Infektionsrisiko nimmt erheblich zu, so daß eine Antibiotikaprophylaxe (z.B. Baycillin) notwendig werden kann.

d) Infektionen
Verantwortlich für das Auftreten von Infektionen endogener Art durch die Darmflora und Haut (141) ist der Mangel an neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Bevorzugte Erreger sind gramnegative Bakterien (z.B. Pseudomonas aeruginosa) und Candida albicans und neuerdings wieder Staphylococcus aureus und epidermidis. Eine Prophylaxe kann sowohl medikamentös (z.B. durch Colistin und Co-trimoxazol) oder durch sog. "live islands" erfolgen (142, 143). Hierbei bedürfen die durch die Isolierung auftretenden psychischen Probleme besonderer Beachtung.

Tab. 5: Liste der bakteriellen Infektionen und der durchgeführten antibiotischen Therapie der 18 Patienten mit Panmyelopathie

PAT.NR.	ANTIBIOTIKA/ANTIMYKOTIKA	URSACHEN
1	-	-
2	Refobacin, Cephalotin, Kefspor, Kanamycin, Streptomycin, Vankomycin	Pseudomonas-Sepsis, paranephritischer Abszeß
3	Cephalotin, Anabactyl, Refobacin	Pseudomonas-Sepsis Bauchwandphlegmone
4	Moronal, Oracef	Enteritis
5	Cephalotin	Pneumonie, Harnwegsinfekt
6	-	-
7	Baycillin	AST-Erhöhung
8	Sobelin, Binotal, Clamoxyl, Oracef, Bactrim, Moronal	Harnwegsinfekt Enteritisprophylaxe
9	-	-
10	Securopen, Refobacin, Colistin	hochfieberhafter Infekt Enteritisprophylaxe
11	Refobacin, Securopen, Colistin, Moronal	Enteritis Enteritisprophylaxe
12	Oracef, Erythromycin, Moronal	Pseudomonas-Sepsis Pneumonie Enteritisprophylaxe
13	-	-
14	Baycillin	Prophylaxe nach Splenektomie Pneumokokkensepsis
15	Terramycin	E. coli-Pyurie
16	-	-
17	-	-

Auch in Tübingen wurden in 8 Fällen Antibiotika verschiedener Art, bevorzugt Cephalosporine und Aminoglykoside, zum Teil als Prophylaxe aber auch wegen aufgetretener Infektion (v.a. Enteritiden und Harnwegsinfekte) verabreicht. Als Erreger standen gramnegative Keime (Pseudomonas aeruginosa) im Vordergrund. Eine gesicherte Pseudomonas-Infektion war auch in 2 Fällen die Todesursache. Des weiteren kamen Antimykotika als Enteritisprophylaxe zur Anwendung (Tab. 5).

e) Corticosteroide

NATHAN und OSKY (3) haben auf die Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit von Steroiden hingewiesen. Bei hohen Dosen ist der therapeutische Effekt bei der Behandlung der aplastischen Anämie nicht besser als bei mittleren Dosen. Sie lösen nicht nur ein Cushing Syndrom, Osteoporose, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Glaukom aus, sondern führen auch zu einer vermehrten Infektlabilität (144, 145). Von CAMITTA (2) wird selbst die ausreichende Wirksamkeit kleinerer Dosen, trotz einiger Fälle von Remission (146), bestritten.

f) Androgene

Auch die im Jahre 1959 durch SHAHIDI und DIAMOND (147) erstmals durchgeführte Therapie der schweren Form von aplastischer Anämie durch Androgene hat, trotz zunächst hoffnungsvoller Ergebnisse (147-154) nicht den erwarteten therapeutischen Erfolg gebracht. Neuere, auch prospektive Studien bei Kindern und Erwachsenen (120, 125, 133, 155-162) gehen trotz dieser Therapie weiterhin von einer Mortalität zwischen 70 % und 80 % aus. Einige fürchten, durch die Therapie sogar eine Herabsetzung der Lebenserwartung als Folge der Nebenwirkungen.
Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang, daß es neben Virilisierung, Hirsutismus, Akne, Libidoverstärkung und vorzeitigem Epiphysenschluß mit Wachstumsstop beim Jugendlichen zu einem gehäuften Auftreten von Leberschäden mit Peliosis hepatica, aber auch Adenomen und hepatozellulären Karzinomen kommen kann.

Tab. 6: Spezielle Therapie der 18 Patienten mit Panmyelopathie

PAT. NR.	NNR STEROIDE	FOLSÄURE	B12	TRANSF.	ANDROGENE	VERSCHIEDENES
1	2 mg/kg Decortin	3x1 Tbl.				
2	2 mg/kg Decortin 2 mg/kg Soludecortin	tgl. 5 mg	+	+	3x1/2 Tbl. Oxymetholon	2x1,5 mg STH 2x50 mg Imurek Azathioprim
3	2x50 mg Decortin 3 Tage 60 mg Ultracorten	3x1 Tbl.	+	+	Oxymetholon	2,5 mg Vincristin
4	30 mg Decortin	tgl. 5 mg	+	+	tgl. 4 mg/kg Oxymetholon	
5		1 Tbl.		+	2x1/2 Tbl. Oxymetholon	
6	10 mg/kg Decortin			+	2 mg/kg Oxymetholon	
7	3x25 mg Decortin	2,5 mg	+	+	Oxymetholon	
8	2 mg/kg Decortin 20 mg/kg Urbason	3x2 Tbl.	+	+		
9				+		
10	2 mg/kg Decortin	1/2 Tbl.	+	+		
11		3x1 Tbl.				
12	10 mg Decortin		+	+	1 Tbl.Primobolan	2xwöchentl. STH
13	10 mg Decortin			+	Oxymetholon	
14	Prednison 1 mg/kg Ultracorten	5 mg tgl.	+	+	Oxymetholon wöchentl. 50 mg Testosteron	

Fortsetzung der Tab. 6:

PAT.Nr.	NNR STEROIDE	FOLSÄURE	B12	TRANSF.	ANDROGENE	VERSCHIEDENES
15	10 mg Ultracorten			+		
16	10 mg Decortin					
17	10 mg Decortin				2x1/2 Tbl. Oxymetholon	Vincristin 10 mg Methotrexat, Adriablastin Crasnitin
18	20 mg Decortin				Oxymetholon	

Tab. 7: Verteilung der verschiedenen Therapien der 18 Patienten mit Panmyelopathie

THERAPIE	PAT.NR.	ANZAHL
nur Transfusionen	9	1
nur Steroide	1, 16	2
Steroide und Transfusionen	8, 10, 15	3
Steroide und Transfusionen und Androgene	2, 3, 4, 6, 7, 12, 13, 14, 17, 18	10
Androgene und Transfusionen	5	1
nur Folsäure	11	1

Unbestritten ist die Wirksamkeit der Therapie mit Androgenen bei leichteren Formen der aplastischen Anämie mit Anstieg von Retikulozyten, Granulozyten und Thrombozyten (155).
Zur Anwendung kommen vor allem die wirksameren und weniger stark virilisierenden 17 α -alkylierten Derivate (2, 116), wie Oxymetholon, Methenolon und Nandrolon.
Der vorzeitige Wachstumsstop beim Jugendlichen kann durch eine zusätzliche Gabe von Corticosteroiden weitgehend kompensiert werden (163).
In der Universitäts-Kinderklinik Tübingen wurde in 5 Fällen eine Kombinationstherapie aus Corticosteroiden, Androgenen und Transfusionen durchgeführt (Tab. 6, 7).
Überlebensrate nach 6 Monaten: 4 Fälle
" " 12 Monaten: 3 Fälle
" " 18 Monaten: 2 Fälle.

In einem Fall kann von einer Remission ausgegangen werden.

In 2 Fällen wurden nur Steroide und Transfusionen verabreicht, was ebenfalls einmal zur Remission führte. Jeweils 1 Patient erhielt nur Steroide, nur Androgene, nur Transfusionen und nur Folsäure. Die Patienten, die nur Androgene und nur Folsäure erhielten, hatten ebenfalls eine Remission. Inwieweit die Therapie für den Verlauf von Bedeutung war, läßt sich aus den wenigen Beobachtungen nicht ableiten.

g) Verschiedene

Die durch Lithium bei Neutropenie (164, 165), Cyclophosphamid (166, 167), Kobalt (2) und Wachstumshormon (2) erzielten therapeutischen Erfolge wurden ebenso wie die nach Gabe von Antilymphozytenglobulin (168-175) und Antithymozytenserum (113, 176-181) in nicht standardisierten Einzelstudien erhoben und bedürfen weiterer Erfahrungen in größeren prospektiven Studien.

h) Knochenmarktransplantationen

Diese werden unter der Vorstellung eines Stammzelldefektes von HLA-identischen Geschwistern durchgeführt. Besonders die seit 1974 laufenden Studien von CAMITTA und NATHAN (155) veranschaulichen die günstigen Behandlungsergebnisse der Knochenmarktransplantation im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Steroiden und Androgenen (182-189). Manche Autoren, z.B. GALE, verzeichnen eine Zweijahresüberlebensrate von 70-80 % bei Patienten unter 21 Jahren (190-193).
Wegen der Gefahr der Abstoßung des Transplantates aufgrund immunologischer Vorgänge wird eine Konditionierung mit Cyclophosphamid (194-204) und zum Teil auch Ganzkörperbestrahlung mit niedrigen Dosen durchgeführt (205-207). Die in 30-60 % der Fälle auftretende Abstoßungsreaktion mit ihren Folgen ist neben der GvH-Reaktion eine der Haupttodesursachen. Für die Abstoßung ist u.a. die Sensibilisierung des Empfängers durch vorherige Bluttransfusionen ursächlich verantwortlich zu machen (197-199, 201, 208). In 25-60 % der Fälle treten post transplantationem innerhalb der ersten 3 Monate interstitielle Pneumonien auf (209-212).

Als Beispiel für Patienten mit aplastischer Anämie,bei denen eine allogene Knochenmarktransplantation durch die Tübinger Transplantationsgruppe durchgeführt wurde, sind in Tab. 8 die Transplantationsergebnisse von 5 Fällen wiedergegeben. Die Patienten wurden von auswärtigen Krankenhäusern überwiesen.

Tab. 8: Übersicht über Knochenmarkbefund, Überlebenszeit und Verlauf von 5 Fällen von Panmyelopathie, welche knochenmarktransplantiert wurden

PAT. NR.	GE-SCHL.	ERKRANKUNG	ÄTIOLOGIE	ALTER b. DIAGNOSE	KNOCHEN-MARK	THERAPIE	ÜBERLEBENS-ZEIT	VERLAUF
I	m	apl.Anämie	idiopath.	12J. 5M.	+++	S, A, Transplant.	11 M.	GvH obstr.Bronchiolitis Tod durch general. Herpes zoster
II	m	apl.Anämie	idiopath.	9J. 6M.	+++	S, T, Transplant.	1J. 10M.	GvH Verbrauchskoagulopathie Tod durch respir. Globalinsuffizienz
III	m	apl.Anämie	Hepatitis A	7J.11M.	+++	S, A, T Transplant.	2J. 4M. lebt noch	leichte GvH Remission
IV	m	apl.Anämie	Hepatitis	6J. 3M.	+++	Transplant.	4 M. lebt noch	leichte GvH Remission
V	m	apl.Anämie	Hepatitis A	4J.11M.	+++	Transplant.	2 M.	GvH Tod durch Herz-Kreislaufversagen bei septischem Schock Erreger:Pneumocystis Aspergillus

Legende: + = leicht hypozellulär; ++ = mittel hypozellulär; +++ = stark hypozellulär; S = Steroide; A = Androgene; T = Transfusion; J = Jahr; M = Monat; m = männlich; GvH = Graft versus host Reaktion

3.2. PRÄLEUKOSEN

Zwei der unter der Verdachtsdiagnose aplastische Anämie eingelieferten Fälle waren der Gruppe der Präleukosen zuzuordnen, wobei sich die ALL nach 3 Monaten und die AML bereits nach einem Monat zytologisch und zytochemisch nachweisen ließen. Generell liegt in 1-5 % der Fälle, die primär unter die aplastischen Anämien eingeordnet werden, möglicherweise bereits eine Präleukose vor (s. Fall 10).
Ob die Ursache im Freisetzen von die Hämatopoese unterdrückenden Faktoren der leukämischen Zellen liegt, oder ob es sich um einen sich allmählich entwickelnden Stammzelldefekt handelt, ist unbekannt (60, 213). Die eintretende Leukose stellt sich in der Regel zytochemisch als akute myeloische Leukämie dar.
Manche Autoren (213) empfehlen zur differentialdiagnostischen Abklärung die probatorische Gabe von Cortison, das nur bei Vorliegen einer Leukose zu einer Besserung des peripheren Blutbildes führt.

3.3. DIE ANGEBORENEN FORMEN DER APLASTISCHEN ANÄMIE

3.3.1. Konstitutionelle aplastische Anämien

Der Altersgipfel der Manifestation dieser, mit einem Anteil von 30 % an den aplastischen Anämien vertretenen Formen, liegt um das zehnte Lebensjahr (214). In den meisten Fällen liegt eine familiäre Häufung vor, wobei die genauen pathophysiologischen Mechanismen unbekannt sind.
Zwei der Tübinger Fälle sind der angeborenen Form Typ Fanconi zuzuordnen (Tab. 1).
Diese oft mit Mißbildungen verschiedener Art einhergehende Form der aplastischen Anämie wurde 1927 erstmals von FANCONI (215, 216) beschrieben. Der Erbgang ist autosomal rezessiv oder autosomal intermediär (215, 217, 218).

Die ersten hämatologischen Veränderungen im Blutbild treten nach einer Latenzzeit von 5 bis 10 Jahren ein (219, 220) (Patient 12: 5 Jahre, Patient 13: 7,5 Jahre), die Geschlechtsverteilung liegt 3:2 auf seiten des männlichen Geschlechts (Patient 12, 13: weiblich) (Tab. 4).
Seit der Erstbeschreibung sind zahlreiche Fälle bekannt geworden (221-233), die dabei aufgetretenen Mißbildungen verteilen sich wie folgt:

75 % Hyperpigmentierung (café-au-lait-Flecken)
60 % Mißbildungen der Unterarme (besonders eine Radiusaplasie)
55 % Minderwuchs
50 % Mikrozephalus
30 % Nierenmißbildungen (Aplasie, Hufeisenniere)
30 % Herzmißbildungen (VSD)
25 % Strabismus
20 % Hypogenitalismus
20 % geistige Retardierung (23).

Außer der Tatsache, daß beide Tübinger Fälle unter Minderwuchs litten und café-au-lait-Flecken hatten, war das übrige klinische Bild der beiden recht unterschiedlich. Während bei Patient 13 lediglich eine auffällige Facies mit mongoloider Lidachse festzustellen war, erfüllte Patient 12 annähernd das Vollbild der Mißbildungen mit beidseitigem Klumpfuß, Klinodaktylie, Mikrozephalus und einer Rotationsanomalie der Niere mit Hufeisenbildung.
Die meisten Patienten haben eine Makrozytose (216) bei häufiger Anisopoikilozytose. Die Retikulozytenzahl ist annähernd O, kann aber auch erhöht sein (Patient 12: 35 ‰, Patient 13: 4 ‰). Das Hämoglobin liegt zwischen 5-7 g% (Patient 12: 4,8 g%, Patient 13: 7,3 g%), die neutrophilen Granulozytenwerte liegen meist unter 1.000/µl, sie weisen toxische Granulationen auf. Lymphozyten, Monozyten und Thrombozyten können unauffällig sein. Ähnlich wie bei den erworbenen Formen ist das HbF mäßig bis stark erhöht (216, 230, 234),

bei Patient 12 lag der Wert um 17,4 %, bei Patient 13 um 10,6 % (Tab. 3b).
Störungen des Stoffwechsels von Folsäure, Vitamin B12, Tryptophan und der Plasmaproteine werden vermutet (230), eine verringerte Aktivität der Hexokinase (235) und Peroxidase (229) wurde in einigen Fällen beobachtet (Tab. 3 e, f).
In der Tübinger Studie war die Hexokinaseaktivität nicht erniedrigt, der Nachweis eines Tryptophan- und Plasmaproteindefektes wurde nicht durchgeführt, in einem Fall war der Zuckerwassertest, der normalerweise genauso wie der Coombs- und Häm's-Test negativ ist, pathologisch. Die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen waren jeweils stark erniedrigt, die Lymphozytenzahl nicht erhöht. BSG und Immunglobuline waren stark bzw. leicht verändert (Tab. 3c, d, e).
Der in 55 % der Fälle auftretende Minderwuchs läßt sich vermutlich auf einen Mangel an STH zurückführen (236-239). Dies wird jedoch neuerdings bestritten.
Abschließend sei angemerkt, daß die Erythrozyten partiell eine verkürzte Lebenszeit haben können (216).
Die Morphologie des Knochenmarkes weist oft eine Aplasie mit vermehrter Fetteinlagerung auf, sie kann aber auch, bedingt durch hyperregeneratorische Zonen, den Eindruck einer Normo- bis Hyperplasie machen. Bei Patient 12 war das Mark mäßig, bei Patient 13 leicht hypozellulär (Tab. 4). In beiden Fällen wurde es zunehmend leerer. Die Zahl der Retikulumzellen, Mastzellen, Plasmazellen und Lymphozyten ist ähnlich den erworbenen Formen erhöht (23, 60). In 70-90 % der Fälle sind in stimulierten Lymphozyten- und Fibroblastenkulturen Chromosomenaberrationen, wie Brüche, Translokationen oder Endoreduplikationen nachweisbar (231, 232, 240-249), was für beide Tübinger Fälle zutraf.
Die Pathophysiologie der mit einer mittel- bis hochgradigen Verminderung von Stammzellen (CFU-C und CFU-E) einhergehenden Erkrankung (250-253), läßt sich bis heute wenig sagen. Vermutet werden ein angeborener Mangel intrazellulärer Metaboliten (245), genauso wie ein gesteigerter Stammzell-

untergang durch lysosomale Enzyme (248). SASAKI und TONAMURA (254) gehen von einem Defekt der für die DNA-Reparatur verantwortlichen Enzyme aus.
Die Prognose ist im allgemeinen als schlecht anzusehen. Die 2-Jahresüberlebensrate nach hämatologischer Manifestation liegt bei 20 % (222), in den seltensten Fällen werden die 2 weiteren Jahre überlebt.
Beide Tübinger Fälle überlebten die ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung. Patient 12 verstarb nach 45 Monaten an einer Pseudomonas-Sepsis, Patient 13 nach 28 Monaten an einer Hirnblutung (Tab. 4). Therapeutisch kommt die wegen Spendermangels selten durchgeführte Stammzelltransplantation in Frage. Die konventionelle Behandlung folgt den gleichen Prinzipien wie bei den erworbenen Formen (254-258).
Auch hier hat die von SHAHIDI und DIAMOND (259-261) eingeführte Kombinationstherapie mit Steroiden und Androgenen, vor allem mit Oxymetholon (3-5 mg/kg/Tag mindestens über 3 Monate), nur in seltenen Fällen zu einer bleibenden Remission geführt (262, 263), was der Verlauf des Krankheitsbildes beider Tübinger Patienten bestätigt. Patient 12 erhielt außerdem eine Substitutionstherapie mit STH (Tab. 6). Trotz des Anstiegs aller 3 Zellfraktionen in fast 70 % (160) sind transfusionsbedürftige Rezidive die Regel. Laut LI und NAJEAN (160) hat sich die Mortalität nicht verringert.
Unter der laufenden Therapie treten Nebenwirkungen in Form von Wachstumsstörungen, Virilisierung, Gewichts- und Muskelzunahme, Akne, Penis- und Klitorishypertrophie (264), genauso wie vermehrt Lebertumoren (265-276) und in 5-10 % Leukosen auf (224, 244, 277).
Generell kann von einer Häufung neoplastischer Erkrankungen in Verbindung mit angeborenen Knochenmarkdefekten ausgegangen werden (278).

3.3.2. DYSKERATOSIS CONGENITA

Die Dyskeratosis congenita, auch ZINSSER-COLE-ENGMAN-Syndrom genannt, äußert sich ähnlich der Fanconi-Anämie ebenfalls durch eine Hyperpigmentierung des Körperstamms. Neben Finger- und Zehennägeln können auch andere Hautanhangsgebilde (Zähne, Haare) dystrophisch sein, eine Leukoplakie der Schleimhäute ist nicht ungewöhnlich, der Ductus lacrimalis kann stenosieren.
In etwa 50 % der Fälle kommt es zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr zur Ausbildung einer aplastischen Anämie (279, 280), wobei das männliche Geschlecht 10 mal häufiger betroffen ist.
Im Vordergrund steht eine Anämie mit Makrozytose und erhöhtem HbF-Spiegel (23). Der Knochenmarkausstrich kann hyper- bis hypozellulär sein, gelegentlich lassen sich auch bei diesem Krankheitsbild Chromosomenaberrationen in Lymphozytenkulturen finden.
Der Erkrankung liegt vermutlich ein x-chromosomaler Erbgang zugrunde, der alle 3 Keimblätter betrifft.
Am Ektoderm finden sich eine Dyskeratosis mit teleangiektatischem Erythem und Hautatrophie mit Alopecie bei verstärktem Schwitzen.
Am Mesoderm bestehen die Manifestationen in einer aplastischen Anämie, wobei besonders die Erythropoese betroffen ist.
Am Endoderm wird eine Leukoplakie der Schleimhäute sichtbar.
Da Androgene und Steroide wenig wirksam sind, steht die Transfusionstherapie im Vordergrund. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten liegt um das 30. - 40. Lebensjahr.

3.3.3. SHWACHMAN-DIAMOND-SYNDROM

Dieses Syndrom zeichnet sich durch eine Kombination einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit verschiedenen Formen der Knochenmarkdysfunktion aus (281, 282). Beobachtet wurden bisher von dieser vermutlich autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung 50 Fälle (283, 284). Die Geschlechtsverteilung ist etwa gleich. Zuerst tritt die Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhoe, Malabsorption und Entwicklungsstörungen, erst sekundär die Neutropenie mit vermehrten Infektionen, besonders Pneumonien, ein.
Die Granulozyten liegen unter 1.000/µl und meist besteht eine leichte Anämie. Die Thrombozytenzahlen schwanken zwischen 50.000 und 100.000/µl, das HbF kann erhöht sein (285). Auffällig ist der Mangel an Amylase, Lipase und Trypsin. Das Mark weist eine Hypozellularität auf, im Urin läßt sich eine erhöhte Galaktoseausscheidung nachweisen (286).
Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind unbekannt, therapeutisch stehen auch hier die supportive Gabe von Transfusionen sowie die Substitution fehlender Pankreasenzyme im Vordergrund. Infektionen, bedingt durch die Neutropenie, sollten gezielt antibiotisch behandelt werden.

3.3.4. AMEGAKARYOZYTÄRE THROMBOZYTOPENIE

Bei dieser von O'GORMAN HUGHES (214, 287) erstmals beschriebenen Erkrankung geht einer infantilen Form der aplastischen Anämie eine ausgeprägte Thrombozytopenie voraus (287-289). Nach der Thrombozytopenie folgt ein Absinken des Hämoglobins und der Leukozytenzahl, das HbF ist erhöht, das Knochenmark hypozellulär, wobei besonders der Mangel an Megakaryozyten hervorsticht. Über dieses, vermutlich angeborene, Leiden ist pathophysiologisch wenig bekannt, die Therapie erfolgt durch Gabe von Transfusionen, die Prognose ist schlecht.
Erwähnt seien unter den Erkrankungen mit Knochenmarkinsuffizienz noch das TAR Syndrom (Thrombozytopenie mit fehlenden Radii) und das Bloom Syndrom, die vermutlich beide autosomal-rezessiv vererbt werden (253).

3.4. AREGENERATORISCHE ANÄMIEN

Definition: Kennzeichnend für eine aregeneratorische Anämie ist der isolierte Ausfall der Erythropoese mit daraus resultierender Verminderung der erythropoetischen Vorstufen. Man unterscheidet chronische, passagere, erworbene und angeborene Formen.

3.4.1. Erworbene Form

Die erworbene Form, teils reversibel, durch Medikamente (290) oder Unterernährung (291, 292), meist jedoch nach einem viralen oder bakteriellen Infekt auftretend, wurde erstmalig im Jahre 1922 von KATZNELSON beschrieben (293). Der Altersgipfel liegt um das 50. Lebensjahr, Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen.
Vorherrschend ist eine normochrome und normozytäre Anämie, bei weitgehend fehlenden Retikulozyten. Thrombozyten und Granulozyten sind unauffällig, das Eisenserum vermindert, die Eisenbindungskapazität gesättigt und in manchen Fällen kommt es zu einer Hypogammaglobulinämie (108-111, 294-302). Antikörper gegen Erythrozyten und glatte Muskulatur sowie antinukleäre Faktoren wurden nachgewiesen (303-306). Das Knochenmark ist normozellulär, auffällig ist lediglich der Mangel an roten Vorstufen.
Als mögliche pathophysiologische Erklärung wird eine Hemmung der Erythropoese durch Inhibitoren auf der Stufe der Stammzellen (307) oder Erythroblasten (308-310) beziehungsweise ein Erythropoetinmangel (307) angenommen. Auch die von GASSER (304, 305, 311) postulierten Antikörper sind als Ursache zu diskutieren, wobei vielleicht ein Zusammenhang mit den in 50 % gleichzeitig auftretenden Thymomen bestehen könnte (109, 110, 294, 295, 298-301, 314-316).
Bei der durch Medikamente und chemische Noxen hervorgerufenen Form erfolgt meist nach Unterbrechung der Exposition (328) eine Remission. Dieses gilt im begrenzten Umfang auch

für die mit Riboflavin behandelten Fälle von aregeneratorischen Anämien in Kombination mit Kwashiorkor oder Anorexia nervosa (291, 317). In 25 % der Fälle tritt eine Besserung durch Thymektomie ein (108), Androgene und Steroide zeigen wenig Nutzen (318).

3.4.2. Angeborene Form (Typ Blackfan-Diamond)

In den Jahren 1959 bis 1982 wurden in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen 2 Fälle von angeborener aregeneratorischer Anämie, Typ Blackfan-Diamond aufgenommen.
Diese, sich schon im frühesten Kindesalter manifestierende, mit unterschiedlicher Penetranz autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist 1938 erstmals beschrieben worden (319, 320). Angehörige aller Rassen können an ihr erkranken (321-329), die Geschlechtsverteilung ist gleich, familiäre Häufungen sind bekannt (320, 330-335).
In etwa 1 Drittel der Fälle treten Mißbildungen, ähnlich denen der Fanconi Anämie, auf (336, 337).
In beiden Tübinger Fällen manifestierte sich die Erkrankung im fünften Lebensmonat, beide waren Mädchen und beide hatten keinerlei Mißbildungen.
Häufig liegt eine normochrome, normo- bis makrozytäre Anämie mit Anisozytose vor. Das Hämoglobin ist auf Werte unter 6 g% erniedrigt, das HbF kann erhöht sein. Lediglich Ersteres traf auf beide Tübinger Fälle zu (Tab. 3a, b). Die Retikulozyten sind immer vermindert, Thrombozyten und Granulozytenzahlen seltener, der Erythropoetinspiegel kann erhöht sein (320, 321, 324, 327, 336-340).
Die Aktivitäten der Erythrozytenenzyme Enolase, Transaminase, Glutathionperoxidase können erniedrigt sein, bei einer Reihe von Fällen wurde eine Tryptophanstoffwechselstörung mit vermehrter Ausscheidung von Anthranilsäure nachgewiesen (327, 341-345).
Das Serumeisen ist erhöht, die Eisenbindungskapazität gesättigt, die Konzentrationen für Folsäure, Vitamin B12 und I-Antigen sind häufig ebenfalls erhöht.

Das Mark ist zumeist normo- bis leicht hypozellulär, lediglich die erythropoetischen Zellen sind vermindert, auch Chromosomenveränderungen wurden beschrieben (346-348). Pathophysiologisch wird ein Defekt der Stammzellen oder die Inhibition des Aktivierungsmechanismus der für die Erythropoese zuständigen erythropoetinsensiblen Stammzellen (349) diskutiert. Andere Autoren teilen diese Auffassung nicht (350-353). Die Bildung von Antikörpern gegen Erythrozyten (354), aber auch ein T-Helferzelldefekt könnten pathophysiologisch ebenfalls von Bedeutung sein (97). Der Erythropoietinspiegel im Blut ist in der Regel erhöht.
Therapeutisch werden Transfusionen eingesetzt (320), noch nach Jahren kann es zu Spontanremissionen kommen. Auch hier, wie bei den anderen aplastischen Anämien, wird gewaschenes Erythrozytenkonzentrat gegeben. Zur Vermeidung der Organsiderose sollten auch hier Chelatbildner verabreicht werden (355-357). Ein geringer Prozentsatz der Kranken zeigte nach der Therapie mit Steroiden, vor allem mit Prednison (358), eine Remission. Auch Patient 14 wurde die Kombination von Steroiden, Androgenen und Transfusionen gegeben. Aufgrund der Therapieresistenz der Erkrankung mußten jedoch in 3-4-wöchigem Abstand Transfusionen durchgeführt werden. Er verstarb nach 220 Monaten an einer Pneumokokkensepsis mit Herz-Kreislaufversagen bei ausgeprägter Organsiderose, nachdem ein halbes Jahr vorher eine Splenektomie, welche sich in den seltensten Fällen als wirkungsvoll erwiesen hat, vorgenommen worden war. In diesem Fall erfolgt sie wegen einer ausgeprägten Splenomegalie mit daraus sich ergebender Verkürzung der Transfusionsintervalle. Patient 15 erfuhr nach einer Therapie nur mit Steroiden und Transfusionen im 3. Lebensjahr eine Remission und lebt bis heute beschwerdefrei (Tab. 4). Allgemein wird die durchschnittliche Lebenserwartung mit 13 Jahren angegeben (336).

3.4.3. Passagere Erythroblastopenie bei Kindern

Diese ebenfalls durch Chemikalien, Infektionen oder allergische Geschehnisse hervorgerufene Erkrankung weist eine ungefähr gleiche Häufigkeit für beide Geschlechter auf.
Das Hämoglobin liegt zwischen 3 und 9 g%, die Retikulozytenwerte unter 1 %, Leukozyten und Thrombozyten sind im Normbereich.
In einem Großteil der Fälle soll der gestörten oder vermindert differenzierten Erythropoese eine direkte Stammzellschädigung durch eine Infektion zugrunde liegen.
Meistens ist eine Therapie nicht erforderlich, da es nach 1 bis 2 Monaten zu einer Remission kommt. Bleibt diese aus, kann man Prednison verabreichen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die in den Jahren 1959 bis 1982 in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen unter der Verdachtsdiagnose aplastische Anämie und aregeneratorische Anämie aufgenommenen Patienten kasuistisch analysiert und unter dem besonderen Gesichtspunkt der Genese sowie von Komplikationen und Verlauf ausgewertet.
Obwohl die kleine Anzahl von 18 Kranken nur begrenzte Schlüsse zuläßt, lassen sich jedoch unter Verwendung der Literatur die folgenden Gesichtspunkte herausstellen:

4.1. Erworbene Form

1) Die erworbene Form ist die häufigste.
2) Als Erstmanifestation müssen nicht die durch den Mangel an Thrombozyten hervorgerufenen Blutungen verschiedener Art im Vordergrund stehen, sondern vielfach ist es die sich durch Blässe und verminderte Leistungsfähigkeit äußernde Anämie.
3) Innerhalb der Altersgruppe zwischen dem 1. und 15. Lebensjahr liegt keine besondere Verteilung vor.
4) Beide Geschlechter sind gleich stark betroffen.
5) Neben der idiopathischen Form stehen die durch Virusinfektion der oberen Luftwege hervorgerufenen Fälle von aplastischen Anämien im Vordergrund.
6) Sind wie in den 13 Fällen der Tübinger Studie die von NAJEAN und LYNCH als charakteristische bezeichneten Faktoren
   a) neutrophile Granulozyten 500/µl
   b) Thrombozyten 20.000/µl
   c) Retikulozyten 1-2 %
   nicht erfüllt, liegt eine leichte bzw. mäßig ausgeprägte Form vor, welche hinsichtlich ihrer Prognose und Therapie von der schweren Form zu unterscheiden ist. Inwieweit die Therapie für den Verlauf von Bedeutung war, ließ sich anhand der wenigen Fälle nicht ableiten.

7) Der von einigen Autoren beschriebene Zusammenhang zwischen Prognose und
   a) akutem Auftreten
   b) Alter bei Erkrankung
   c) 70-80 % Lymphozyten im Markausstrich
   d) weiblichem Geschlecht
   e) Schwere der Anämie
   f) der Retikulozytopenie
   g) der Plasmaeisenclearance und Eisenaufnahme
   h) der HbF Erhöhung
   läßt sich für die leichteren Fälle der Tübingen Studie nicht bestätigen. Lediglich die Biopsie oder der Markausstrich sind von prognostischer Bedeutung.
8) Hauptkomplikationen sind Blutungen und Infektionen vor allem im Bereich der Harnwege und des Bronchialsystems durch gramnegative Bakterien, insbesondere Pseudomonas aeruginosa. Liegt eine Infektion vor, muß umgehend eine gezielte antibiotische Therapie eingeleitet werden, um eine oft letal verlaufende Sepsis zu vermeiden.

4.2. Angeborene Form, Typ Fanconi

1) Die seltenere angeborene Form (Typ Fanconi) manifestiert sich hämatologisch zwischen dem 5. und 8. Lebensjahr und muß nicht in allen Fällen mit Mißbildungen einhergehen. Außerdem liegen in allen Fällen Chromosomenaberrationen in Form von Brüchen, Translokationen und Endoreduplikationen vor.
2) Die von manchen Autoren angegebene Verminderung der Retikulozytenzahl ist im Gegensatz zu einer Erhöhung des HbF nicht obligatorisch, die Zahl der Thrombozyten und Leukozyten kann vermindert sein.
3) Auch für die angeborenen aplastischen Anämien gelten Blutungen und Infektionen durch Pseudomonas aeruginosa als Hauptkomplikationen.

4) Die konventionelle Therapie mit Steroiden und Androgenen zeigt wenig Wirksamkeit, es sollte deshalb wenn möglich eine Knochenmarktransplantation durchgeführt werden.

4.3. Angeborene aregeneratorische Anämie

1) Im Gegensatz zur angeborenen aplastischen Anämie manifestiert sich die angeborene aregeneratorische Anämie (Typ Blackfan Diamond) hämatologisch innerhalb des 1. Lebensjahres.

2) Das HbF muß nicht erhöht sein.

3) Das Schicksal der Patienten mit angeborener aregeneratorischer Anämie (Typ Blackfan Diamond) hängt, sollte die konventionelle Therapie mit Steroiden und Androgenen keine Wirksamkeit zeigen, davon ab, wie gut sich eine transfusionsbedingte Organsiderose kontrollieren läßt.

4) Eine Splenektomie als therapeutische Maßnahme führt zu einer verstärkten Infektlabilität besonders gegenüber Pneumokokken, neuerdings wird deshalb die Applikation von Pneumokokkenvaccine nach jeder Splenektomie sowie die prophylaktische Gabe von Penicillin gefordert.

5. VERZEICHNIS DER ZITIERTEN LITERATUR

1) EHRLICH, P.: Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen 13: 300-309 (1888)

2) CAMITTA, B.M., STORB u.a.: Medical Progress. The New England Journal of Medicine, Vol. 306, No. 11: 12 (1982)

3) NATHAN OSKI: Hematology of infancy and childhood. Chapter 7: 168-229 (1981)

4) ALTER, B.P., POTTER, N.U. u.a.: Classification an aetiology of the aplastic anaemias. Clin. Haematol. 7: 431 (1978)

5) CAMITTA, B.M., THOMAS, E.D. u.a.: Severe aplastic anaemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood 48: 63 (1976)

6) DESPOSITO, F., AKATSUKA, J. u.a.: Bone marrow failure in pediatric patients. I. Cortisone and testosterone treatment. J. Pediatr. 64: 683 (1964)

7) GÖTZ, M. und PICHLER, E.: Zur Panmyelopathie im Kindesalter. Klin. Pädiatr. 148: 377 (1972)

8) BÖTTIGER, L.E., WESTERHOLM, B.: Aplastic anaemia. I. Incidence and aetiology. Acta Med. Scand. 192: 315-318 (1972)

9) BITHELL, T.C., WINTROBE, M.M.: Drug-induced aplastic anaemia. Semin. Hemat. 4: 194 (1967)

10) De GRUCHY, G.C.: Drug-induced blood disorders. Blackwell, Oxford (1976)

11) WILLIANS, D.M., LYNCH, R., CARTWRIGHT, G.E.: Drug-induced aplastic anaemia. Sem. Hemat. 10: 195 (1973)

12) YUNIS, A.A.: Drug-induced bone marrow injury. In: Advances in Internal Medicine, Vol.15. Year Book Medical Publishers, Chicago (1969)

13) BEST, W.R.: Chloramphenicol-associated blood dyscrasias. J. Amer. med. Ass. 201: 181 (1967)

14) WALLERSTEIN, R.O., CONDIT, P.K., KASPER, C.K., BROWN, J.W., MORRISON, F.R.: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. J. Amer. med. Ass. 208: 2045 (1969)

15) SKRANDIES, G., HAUSMANN, K.: Knochenmarkschäden nach Chloramphenicolbehandlung in Hamburg und Umgebung. Med. Klin. 67: 369 (1972)

16) NAJEAN, Y.: Aplastic anemia and thiamphenicol. Haematologia (Pavia) 66 (1): 121-122 (1981)

17) NAJEAN, Y., PECKING, A., DRESCH, C.: A prospective analysis of 350 cases of aplastic anemia, in: HIBINO, S. u.a. Hrsg., Aplastic Anemia, Baltimore, Univ. Park Press, 181-184 (1978)

18) HEIMPEL, H., REHBOCK, CH., VAN EIMEREN, W.: Verlauf und Prognose der Panmyelopathie und isolierten aplastischen Anämien. Eine retrospektive Studie an 70 Patienten. Blut 30: 235 (1975)

19) KEISER, S., WALDER, H.R.: Die idiopathischen und die medikamentös erworbenen aplastischen Anämien. Schweiz. med. Wochenschr. 100: 697 (1970)

20) BÖTTIGER, L.E., WESTERHOLM, B.: Drug induced blood dyscrasias in Sweden. Brit. med. J. II: 339 (1973)

21) ALTER, B.P.: Fetal erythropoesis in bone marrow failure syndromes: In: Stamatoyannopoulos, G., Nienhuis, A.W., Hrsg., Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching, New York, 87-105 (1979)

22) CAMITTA, B.M.: The role of viral infections in aplastic anemia, in: Haematol. Bluttransfus. 24: 39-46 (1980)

23) EVANS, D.I.K.: Aplastic anemia in childhood. Chapter 8: 161-188

24) YUNIS, A.A., BLOOMBERG, G.R.: Chloramphenicol toxicity clinical features and pathogenesis, in: Progress in Hematology, Vol. IV, ed. C.V. MOORE, F.B. BROWN, New York (1964)

25) HEIMPEL, H., HEIT, W.: Drug-induced aplastic anaemia: clinical aspects. Clin. Haematol. 9 (3), 641-662 (1981)

26) YUNIS, A.A.: Chloramphenicol-induced bone marrow suppression. Semin. Hematol. 10: 225 (1973)

27) JIJI, R.M., GANGAROSA, E.J., DELAMACORRA, F.: Chloramphenicol and its sulfonyl analogues. Report of reversible erythropoietic toxicity in healthy volunteers. Arch. intern. Med. 111: 70 (1963)

28) MC CURDY, P.R.: Plasma concentrations of chloramphenicol and bone marrow suppression. Blood 21: 363 (1963)

29) RUBIN, D., WEINBERGER, A.S., BOTTI, R., STORAASLI, J.: Changes in iron metabolism in early chloramphenicol toxicity. J. Clin. Invest. 37: 1286 (1958)

30) YUNIS, A.A., ARIMURA, G.K.: Biochemical pre-disposition to chloramphenicol-induced bone marrow aplasia. Clin. Res. 11: 201 (1963)

31) DAMESHEK, W.: Chloramphenicol aplastic anemia in identical twins - a clue to pathogenesis. New Engl. J. Med. 281: 42 (1969)

32) NAGAO, T., MAUER, A.M.: Concordance for drug induced aplastic anemia in identical twins. New Engl. J. Med. 281: 7 (1969)

33) ROSENTHAL, R.L., BLACKMAN, A.: Bone-marrow hypoplasia following use of chloramphenicol eye drops. J.A.M.A. 191: 148 (1965)

34) NORA, A.H., FERNBACH, D.J.: Acquired aplastic anemia in children. Texas Med. 65: 38 (1969)

35) HEIMPEL, H., KUBANEK, B.: Pathophysiology of aplastic anemia. Brit. J. Haemat. 31: Suppl. 57 (1975)

36) FELLINGER, K.: Zur Diagnose und Pathologie des Frühstadiums der chronischen gewerblichen Benzolvergiftung. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 9: 88 (1939)

37) HEIMPEL, H.: Die Panmyelopathie und andere Formen der Panzytopenie. In: Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl., Bd. II/4, hrsgg. von H. BEGEMANN. Springer, Berlin (1974)

38) MALLORY, T.B., GALL, E.A., BRICKLEY, W.J.: Chronic exposure to benzene (benzol). III. Pathological results. J. industr. Hyg. 21: 355 (1939)

39) SCOTT, J.L., CARTWRIGHT, G.E., WINTROBE, M.M.: Acquired aplastic anemia, an analysis of thirty-nine cases and review of the pertinent literature. Medicine (Baltimore) 38: 119 (1959)

40) VIGLIANI, E., SAITA, G.: Benzene and leukemia. New Engl. J. Med. 271: 872 (1964)

41) SANCHEZ-MEDAL, L., CASTANEDO, J.P., GARCIA-ROJAS, F.: Insecticides and aplastic anaemia. New Engl. J. Med. 269: 1365 (1963)

42) REEVES, J.D., DRIGGERS, D.A., KILEY, V.A.: Household insecticide associated aplastic anemia and acute leukaemia in children. In: Lancet 2 (8241): 300-301 (1981)

43) JENKYN, L.R., BUDD, R.C., FEIN, S.H., CORNELL, C.J.: Insecticide/Herbicide exposure, aplastic anaemia, and pseudotumor cerebri. Lancet 2 (8138): 368 (1979)

44) MASSENGALE, O.N., GLASER, H.H., LeLIEVRE, R.E., DODDS, J.B., KLOCK, M.E.: Physical ans psychologic factors in glue aniffing. New Engl. J. Med. 269: 1340 (1963)

45) POWARS, D.: Aplastic anaemia secondary to glue sniffing. New Engl. J. Med. 273: 700 (1963)

46) DeGOWIN, R.L.: Benzene exposure and aplastic anemia followed by leukemia 15 years later. J.A.M.A. 185: 748 (1963)

47) COURT-BROWN, W.M., DOLL, R.: Leukemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Brit. Med. Res. Council Spec. Rept. Ser. No. 295 (1957)

48) LEWIS, E.B.: Leukemia, multiple myeloma ans aplastic anaemia in American radiologists. Science 142: 1492 (1963)

49) WATANABE, S.: Aplastic anemia observed in Japan with reference to its pathology. 5th Intern. Congress Haemat. Karger, Basel (1954)

50) KIRSHBAUM, J.D., MATSUO, T. u.a.: A study of aplastic anemia in an autopsy series with special reference to atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Blood 38: 17 (1971)

51) KNOSPE, W.H., GROSBY, W.H.: Aplastic anemia: A disorder of the bone-marrow sinusoidal microcirculation rather than stem-cell failure? Lancet i: 20 (1971)

52) CARTER, R.L.: Platelet levels in infectious monocleosis. Blood 25: 817 (1965)

53) CARTER, R.L.: Granulocytes in infectious mononucleosis. In: Infectious Mononucleosis, ed. R.L. Carter, H.G. Penman, p.111. Oxford: Blackwell Scientific

54) HOCK, Q.S., LING, W.Y.: Fatal aplastic anaemia complicating infectious mononucleosis - a case report with brief review of literature. J. Singapore Paediatr. Soc. 21 (3-4): 132-139 (1979)

55) LAZARUS, K.H., BAEHNER, R.L.: Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. Pediatrics 67 (6): 907-910 (1981)

56) SHADDUCK, R.K., WINKELSTEIN, A., ZEIGLER, Z. u.a.: Aplastic anaemia following infectious mononucleosis: possible immune etiology. Exp. Hematol. 7 (5): 264-271 (1980)

57) O'GORMAN HUGHES, D.W.: The varied pattern of aplastic anaemia in childhood. Aust. Paediat. J. 2 228 (1966)

58) OSKI, F.A., NAIMAN, J.L.: Hematologic problems in the Newborn, 2nd ed., Philadelphia: Saunders (1972)

59) ZELDIS, J.B., DIENSTAG, J.L., GALE, R.P.: Non-A, non-B hepatitis and aplastic anemia. Blood. Abstract. In press

60) HEIMPEL, H.: Die Panmyelopathien - Erkrankungen des erythrozytären Systems. Kapitel 20, p. 236-258

61) ALJOUNI, K., DOEBLIN, T.D.: The syndrome of hepatitis and aplastic anaemia. Br. J. Haemat. 27: 345 (1974)

62) LORENZ, E., QUAISER, K.: Panmyelopathie nach Hepatitis epidemica. Wien. med. Wochenschr. 105: 19 (1955)

63) CAMITTA, B.M., NATHAN, D.G., FORMAN, E.N. u.a.: Post-hepatic severe aplastic anemia. An indication for early bone marrow transplantation. Blood 43: 473 (1974)

64) BENNETT, N.M., LUCAS, C.R.: Does viral hepatitis cause aplastic anaemia? Aust. Nz. J. Med. 9 (6): 667-670 (1980)

65) WILLIAMS, D.M., LYNCH, R.E. u.a.: Drug-induced aplastic anemia. Semin. Hematol. 10: 195 (1973)

66) FLEMING, A.F.: Hypoplastic anaemia in pregnancy. Clin. Haematol. 2: 477 (1973)

67) SAMSON, J.P., BROUWERS, T.M., HUISJES, H.J. u.a.: Idiopathic acquired panmyelopathy in pregnancy. A case report. Acta med. Scand. 204 (1-2): 131-135 (1978)

68) TALERMAN, A., AMIGO, A.: Thymona associated with aregenerative and aplastic anemia in a five-year-old child. Cancer 21: 1212 (1968)

69) ERSTEV, A.J., WINTROBE, M.M.: Detection and prevention of drug-induced blood dyscrasias. J.A.M.A. 181: 134 (1962)

70) ROSSE, W.F.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in aplastic anaemia. Clin. Haematol. 7: 541-553 (1978)

71) LEWIS, S.M., DACIE, J.V.: The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. Br. J. Haematol. 13: 236 (1967)

72) LI, F.P., ALTER, B.P. u.a.: The mortality of acquired aplastic anemia in children. Blood 40: 153 (1972)

73) BLOOM, G.E., DIAMOND, L.K.: Prognostic value of fetal hemoglobin levels in acquired aplastic anemia. N. Engl. J. Med. 278: 304 (1968)

74) SHAHIDI, N.T., GERALD, P.S., DIAMOND, L.K.: Alkali-resitant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types. New Engl. J. Med. 266: 117 (1962)

75) ALTER, B.P., PAPEFORT, J.M., HUISMAN, T.H.J. u.a.: Fetal erythropoiesis following bone marrow transplantation. Blood 46: 1054 (1975)

76) WALLER, H.D., BENÖHR, H.CHR.: Enzymdefekte bei Knochenmarkinsuffizienz. Blut Suppl. 16: 216-234 (1975)

77) HEIMPEL, H., DOBLER, J., KEIDERLING, W.: Blutumsatzuntersuchungen mit Cr^{51} bei 50 Patienten mit primärer Panmyelopathie. Klin. Wochenschr. 42: 680 (1964)

78) GIBLETT, E.R., COLEMAN, D., PIRZIO-BIROLI, G. u.a.: Erythrokinetics: Quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects an patients with anemia. Blood 11: 310 (1956)

79) POLLYCOVE, M., TONO, M.: Studies of the erythron. Sem. nucl. Med. 5: 11 (1975)

80) GEVIRTZ, M.R., BERLIN, N.I.: Erythrokinetic studies in severe bone marrow failure of diverse etiology. Blood 18: 637 (1961)

81) ALEXANIAN, R.: Erythropoietin excretion in bone marrow failure an hemolytic anemia. J. Lab. clin. Med. 82: 3, 438 (1973)

82) KUBANEK, B., HEIT, W., BOCK, E.L.: Regelmechanismen der Hämopoese bei der Knochenmarkinsuffizienz. In: Knochenmarkinsuffizienz, ed. W. STICH und G. RUTTENSTROTH, Lehmanns, München (1974)

83) TWOMEY, J.J., C.C.DOUGLAS, O.SHARKEY: The monocytopenia of aplastic anemia. Blood 41: 187 (1973)

84) HASSELBACK, R.C., THOMAS, J.W.: Aplastic anemia. Canad. med. Ass. J. 82: 1253 (1960)

85) MIR, M.A., GEARY, C.G., DELAMORE, I.W.: Hypoimmunoglobulinaemia and aplastic anaemia. Scand.J. Haematol. 19 (3): 225-229 (1978)

86) RABSON, A.R., LOMNITZER, R., BERNSTEIN, R. u.a.: Hyperimmunoglobulinaemia associated with absent suppressor cells, aplastic anaemia and trisomy 8. S. Afr. Med. J. 57 (23), 939-942 (1980)

87) FRANK, E.: Aleukia haemorrhagica. In: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, 2. Aufl., Springer, Berlin (1925)

88) WAITZ, R., MAYER, G., MAYER, S.: La moelle osseuse dans la pancytopénies cryptogénétiques sans splénomégalie. Sang 29: 126 (1958)

89) MORLEY, A., BLAKE, J.: An animal model of chronic aplastic marrow failure. I. Late morrow failure after busulfan. Blood 44: 49 (1974)

90) ADAMSON, J.W.: Abnormal hematopoietic clones. In: Aplastic anemia: A Stem Cell Disease. DHEW Publication (1980)

91) TRENTIN, J.J.: Inference of Hematopoietic organ stroma (Hematopoietic Inductive Micro Environments) on stem cell differentiation. In: GORDON, A.S.: Regulation of hematopoiesis. Appleton-Century Crofts. New York (p.161) (1970)

92) ZIPORI, D., TRAININ, N.: Defective capacity of bone marrow from nude mice to restore lethally irradiated recipients. Blood 42: 671 (1973)

93) ZIPORI, D., TRAININ, N.: The role of a thymic humoral factor in the proliferation of bone marrow CFU-S from thymectomized mice. Exptl. Hematol. 3: 389 (1975)

94) ZIPORI, D., TRAININ, N.: Impaired radioprotective capacity and reduced proliferative rate of bone marrow from neonatally thymectomized mice. Exptl. Hematol. 3: 1 (1975)

95) NATHAN, D.G., CHESS, L. u.a.: Human erythroid burst forming unit: T-cell requirement for proliferation in vitro. J. Exptl. Med. 147: 324 (1978)

96) METCALF, D., JOHNSON, G.R.: Production by spleen and lymph node cells of conditioned medium with erythroid and other hemopoietic colony-stimulating activity. J. Cell. Physiol. 96: 31 (1978)

97) HOFFMAN, R., ZANJANI, E.D., VILA, J. u.a.: Diamond-Blackfan syndrome: lymphocyte-mediated suppression of erythropoiesis. Science 193: 899-900 (1976)

98) HOFFMAN, R., ZANJANI, E.D., LUTTON, J.D. u.a.: Suppression of erythroid-colony formation by lymphocytes from patients with aplastic anemia. N. Engl. J. Med. 296: 10-13 (1977)

99) AMARE, M., ABDOU, N.L., ROBINSON, M.G. u.a.: Aplastic anemia associated with bone marrow suppressor T-cell hyperactivity: successful treatment with antithymocyte globulin. Am. J. Hematol. 5: 25-32 (1978)

100) BAGBY, G.C. jr., GOODNIGHT, S.H., MOONEY, W.M. u.a.: Prednisone-responsive aplastic anemia: a mechanism of glucocorticoid action. Blood 54: 322-333 (1979)

101) TOROK-STORB, B.J., SIEFF, C., STORB, R. u.a.: In vitro tests for distinguishing possible immune-mediated aplastic anemia from transfusion-induced sensitization. Blood 55: 211-215 (1980)

102) HOFFMAN, R., ZANJANI, E.D., LUTTON, J.D. u.a.: Suppression of erythroid-colony formation by lymphocytes from patients with aplastic anemia. New Engl. J. Med. 296: 10 (1977)

103) KAGAN, W.A., ASCENSAO, J.A., PAHWA, R.N. u.a.: Aplastic anemia: presence in human bone marrow of cells that suppress myelopoiesis. Proc. Natl. Acad. Sci. 73: 2890 (1976)

104) JEANNET, M., SPECK, B. u.a.: Autologous marrow reconstitutions in severe aplastic anemia after ALG pretreatment and HL-A semiincompatible bone marrow cell transfusion. Acta Haematol. 55: 129 (1976)

105) SPECK, B., GLUCKMAN, E. u.a.: Treatment of aplastic anemia by anti-lymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusion. Lancet ii: 1145 (1977)

106) GLUCKMAN, E., DEVERGIE, A. u.a.: Treatment of severe aplastic anemia with anti-lymphocyte globulin and androgens. Exptl. Hematol. 6: 679 (1978)

107) BARRETT, A.J., FAILLE, A., SAAL, F. u.a.: Marrow graft rejection and inhibition of growth in culture by serum in aplastic anaemia. J. Clin. Pathol. 31 (12): 1244-1248 (1979)

108) KRANTZ, S.B.: Pure red-cell aplasia. N. Engl. J. Med. 291: 345-350 (1974)

109) JACOBS, E.M., HUTTER, R.V.P. u.a.: Benign thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow. Cancer 12: 47 (1959)

110) AL-MONDHIRY, H., ZANJANI, E.D. u.a.: Pure red cell aplasia and thymoma: Loss of serum inhibitor of erythropoiesis following thymectomy. Blood 38: 576 (1971)

111) DAMESHEK, W., BROWN, S.M. u.a.: "Pure" red cell aplasia (erythroblast hypoplasia) and thymoma. Semin. Hematol. 4: 222 (1967)

112) BARAN, O.T., GRINER, P., KLEMPERER, M.: Recovery from aplastic anaemia after treatment with Cyclophosphamide. New Engl. J. Med. 295: 1522 (1976)

113) SILINGARDI, V., TORELLI, U.: Recovery from aplastic anemia after treatment with antilymphocyte globulin. Arch. Intern. Med. 139 (5): 582-583 (1979)

114) ALEXANIAN, R.: Erythropoietin excretion in bone marrow failure and hemolytic anemia. J. Lab. Clin. Med. 82: 438-455 (1973)

115) HANSI, W., RICH, I. u.a.: Erythroid colony forming cells in aplastic anemia. Br. J. Haematol. 37: 483 (1977)

116) GALE et al.: UCLA Conference 95: 477-494 (1981) Number 4

117) NEJEAN, Y., PECKING, A.: For the cooperative group for the study of aplastic and refractory anemia: Prognostic factors in acquired aplastic anemia: a study of 352 cases. Am. J. Med. 67: 564-571 (1979)

118) LEWIS, S.M.: Course and prognosis in aplastic anaemia. Br. Med. J. 1: 1027 (1965)

119) DAVIS, S., RUBIN, A.D.: Treatment and prognosis in aplastic anaemia. Lancet i: 871 (1972)

120) LYNCH, R.E., WILLIAMS, D.M. u.a.: The prognosis in aplastic anaemia. Blood 45: 517 (1975)

121) WILLIAMS, D.M., LYNCH, R.E. u.a.: Prognostic factors in aplastic anaemia. Clin. Haematol. 7: 467 (1978)

122) NAJEAN, Y., PECKING, A.: Le pronostic à court terme des aplasies médullaires de l'adulte. Résultats d'une étude communautaire portant sur 352 cas. Nouv. Presse Méd. 6: 3083 (1977)

123) TSO, S.C., CHAN, T.K. u.a.: Aplastic anaemia: a study of prognosis and the effect of androgen therapy. Quart. J. Med. XLVI: 513 (1977)

124) LOHRMANN, H.-P., KERN, P. u.a.: Identification of high-risk patients with aplastic anaemia in selection for allogeneic bone-marrow transplantation. Lancet ii: 647 (1976)

125) HAAK, H.L., HARTGRINK-GROENEVELD, C.A. u.a.: Acquired aplastic anaemia in adults. I. A retrospective analysis of 40 cases: single factors influencing the prognosis. Acta Haematol. 58: 257 (1977)

126) CIFUENTES, E., KINNEY, E.R., GILL, F.M. u.a.: Prediction of prognosis in aplastic anaemia by ferrokinetic studies (abstract) Pediat. Res. 11: 469 (1977)

127) BLOOM, G.E., DIAMOND, L.K.: Prognostic value of fetal hemoglobin levels in acquired aplastic anaemia. New Engl. J. Med. 278: 304 (1968)

128) WOLFF, J.A.: Anemias caused by infections and toxins, idiopathic aplastic anemia and anemia caused by renal disease. Pediatr. Clin. North Am. 4: 469 (1957)

129) NAJEAN, Y., BERNARD, J. u.a.: Évolution et pronostic des pancytopénies idiopathiques. Étude de 116 observations. Nouv. Rev. Franc. Hématol. 5: 639 (1965)

130) MOHLER, D.N., LEAVELL, B.S.: Aplastic anemia: An analysis of 50 cases. Ann. Intern. Med. 49: 326 (1958)

131) SCOTT, J.L., CARTWRIGHT, G.E. u.a.: Acquired aplastic anemia: an analysis of thirty-nine cases and review of the pertinent literature. Medice 38: 119 (1959)

132) ISRAELS, M.C.G., WILKINSON, J.F.: Idiopathic aplastic anaemia. Lancet i: 63 (1961)

133) HEYN, R.M., ERTEL, I., TUBERGEN, D.: Course of acquired aplastic anemia in children treated with supportive care. J. Amer. med. Ass. 208: 1372 (1969)

134) PROPPER, R.D., COOPER, B. u.a.: Continous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. N. Engl. J. Med. 297: 418 (1977)

135) SHIMIZU, M.: Clinical results on the use of human ceruloplasmin in aplastic anemia. Transfusion 19 (6): 742-748 (1980)

136) FREIREICH, E.J.: Effectiveness of platelet transfusion in leukemia and aplastic anemia. Transfusion 6: 50 (1966)

137) TOSATO, G., APPLEBAUM, F.R., DELSSEROTH, A.B.: HLA-matched platelet transfusion therapy of severe aplastic anemia. Blood 52 (4): 846-854 (1979)

138) HERZIG, R.H., HERZIG, G.P., GRAW, R.G. jr. u.a.: Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia: a prospectively randomized controlled study. N. Engl. J. Med. 296: 701-705 (1977)

139) ALAVI, J.B., ROOT, R.K., DJERBASSI, I. u.a.: A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. N. Engl. J. Med. 296: 706-711 (1977)

140) PFLIEGER, H., WIESENETH, M., ARNOLD, R. u.a.: Granulocyte transfusions in children. Eur. J. Pediatr. 135 (3): 261-266 (1981)

141) SCHIMPF, S.C., YOUNG, V.M., GREENE, W.H. u.a.: Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann. Intern. Med. 77: 707-714 (1972)

142) LEVINE, A.S., SIEGEL, S.E., SCHREIBER, A.D. u.a.: Protected environments and prophylactic antibiotics: a prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. N. Engl. J. Med. 288: 477-483 (1973)

143) SCHIMPF, S.C.: Infection prevention during profound granulocytopenia: new approaches to alimentary canal microbial suppression. Ann. Intern. Med. 93: 358-361 (1980)

144) SINGER, J.W., ADAMSON, J.W.: Steroids and hematopoiesis: III. The response of granulocytic and erythroid colonyforming cells to steroids of different classes. Blood 48: 855-864 (1976)

145) SINGER, J.W., ADAMSON, J.W.: Steroids and hematopoiesis: II. The effect of steroids on in vitro erythroid colony growth: evidence for diff3rent target cells for different classes of steroids. J. Cell Physiol. 88: 135-143 (1976)

146) BACIGALUPO, A., PODESTA, M., VAN LINT, M.T. u.a.: Severe aplastic anaemia: correlation of in vitro tests with clinical response to immunosuppression in 20 patients. Br. J. Haematol. 47: 423-433 (1981)

147) SHAHIDI, N.T., DIAMOND, L.K.: Testosterons-induced remission in aplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 98: 293 (1959)

148) CORNU, P., SPECK, B., GRATWOHL, A. u.a.: Immunosuppression, Knochenmarkinfusion und niedrig dosierte Androgene, eine erfolgreiche Therapie der schweren aplastischen Anämie. Schweiz. Med. Wochenschr. 109 (37), 1384-1385 (1980)

149) AZEN, E.A., SHAHIDI, N.T.: Androgen dependency in acquired aplastic anemia. Am. J. Med. 63: 320 (1977)

150) O'GORMAN-HUGHES, D.W.: Aplastic anaemia in childhood: a reappraisal. Med. J. Austr. 2: 361 (1973)

151) BROWN, A.K., RAO, A.N.R. u.a.: Aplastic anemia with fetal-like erythropoiesis following androgen therapy. Blood 51: 711 (1978)

152) LOW-BEER, T.S., SCOTT, G.L.: Polycythaemia in androgen-dependent aplastic anaemia. Br. Med. J. iv: 197 (1976)

153) VAN HENGSTUM, M., STEENBERGEN, J., HAANEN, C.: Clinical course in 28 unselected patients with aplastic anaemia treated with anabolic steroids. Br. J. Haematol. 41 (3): 323-333 (1979)

154) DUARTE, L., LOPEZ-SANDOVAL, R. u.a.: Androstane therapy of aplastic anaemica. Acta Haematol. 47: 140 (1972)

155) CAMITTA, B.M., THOMAS, E.D., NATHAN, D.G. u.a.: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 53: 504-514 (1979)

156) SANCHEZ-MEDAL, L., GOMEZ-LEAL, A. u.a.: Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. Blood 34: 283 (1969)

157) MIR, M.A., DELAMORE, I.W.: Oxymetholone in aplastic anaemia. Postgrad. Med. J. 50: 166 (1974)

158) HAST, R., SKÖRBERG, K.O. u.a.: Oxymetholone treatment in aregenerative anaemia. II. Remission and survival - a prospective study. Scand. J. Haematol. 16: 90-100 (1976)

159) KRAVITZ, S., ALTMAN, H. u.a.: Oxymetholone therapy in children with aplastic and other refractory anaemias. S. Afr. J. 47: 1864 (1973)

160) NAJEAN, Y.: Androgen therapy in aplastic anaemia in childhood. In: Congenital Disorders of Erythropoiesis. Ciby Foundation Symposium 37, Amsterdam, Elsevier, 354-363 (1976)

161) SHAHIDI, N.T.: Androgen therapy in children with aplastic anemia. In: HIBINO, S. u.a. Hrsg.: Aplastic anemia, Baltimore Univ. Press, 409-413 (1978)

162) GARDNER, F.H.: Androgen therapy of aplastic anaemia. Clin. Haematol. 7: 571 (1978)

163) SHAHIDI, N.T., CRIGLER, J.F. jr.: Evaluation of growth and of endocrine systems in testosterone-cortico steroid-treated patients with aplastic anemia. J. Pediatr. 70: 233 (1967)

164) BARRETT, A.J., HUGH-JONES, K., NEWTON, K. u.a.: Lithium therapy in aplastic anaemia. Lancet 1: 202 (1977)

165) BLUM, S.F.: Lithium therapy of aplastic anemia. N. Engl. J. Med. 300: 677 (1979)

166) BARAN, D.T., GRINER, P.F., KLEMPERER, M.R.: Recovery from aplastic anemia after treatment with cyclophosphamide. N. Engl. J. Med. 295: 1522-1523 (1976)

167) GRINER, P.F.: A survey of the effectiveness of cyclophosphamide in patients with severe aplastic anemia. Am. J. Hematol. 8: 55-60 (1980)

168) MATHE, G., SCHWARZENBERG, L.: Treatment of bone marrow aplasia by bone marrow graft after conditioning with antilymphocyte globulin: long-term results. Exp. Hematol. 4: 256-264 (1976)

169) SPECK, B., GLUCKMAN, E., HAAK, H.L. u.a.: Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeic bone-marrow infusions. Lancet 2: 1145-1148 (1977)

170) JEANNET, M., SPECK, B., RUBINSTEIN, B.: Antologous marrow reconstitution in severe aplastic anaemia after ALG-treatment and HLA semi-incompatible bone marrow cell transplantation. Acta haemat. (Basel) 55: 129 (1976)

171) SILINGARDI, V., TORELLI, U.: Recovery from aplastic anemia after treatment with antilymphocyte globulin. Arch. Intern. Med. 139 (5): 582-583 (1979)

172) GLUCKMAN, E., DEVERGIE, A., FAILLE, A. u.a.: Antilymphocyte globulin treatment in severe aplastic anemia - comparison with bone marrow transplantation. Report of 60 cases. Haematol. Bluttransfus. 24: 171-179 (1980)

173) GLUCKMAN, E., DEVERGIE, A., FAILLE, A. u.a.: Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin and androgens. Exp. Hematol. 6 (8): 679-687 (1979)

174) SPECK, B., GLUCKMAN, E., HAAK, H.L. u.a.: Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions. Lancet 2 (8049): 1145-1148 (1977)

175) SPECK, B., GRATWOHL, A., NISSEN, C. u.a.: Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. Br. Med. J. (Clin. Res.) 282 (6267) 860-863 (1981)

176) BUKOWSKI, R.M., HEWLETT, J.S., HOFFMAN, G.C. u.a.: Antithymocyte globulin (ATG) therapy of severe aplastic anemia (AA). Blood 52: Suppl. 1977, abstract (1978)

177) DEVERGIE, A., GLUCKMAN, E., FAILLE, A. u.a.: Antithymocyte globulin treatment in severe aplastic anemia: long term follow up of 13 responder patients. Blut 41: 171-174 (1980)

178) DONEY, K., BUCKNER, C.D., WEIDEN, P.L. u.a.: Treatment of aplastic anemia (AA) using antithymocyte globulin (ATG) with or without mismatched marrow infusion. Blood 52 (Suppl. 1): 79 Abstract (1978)

179) HAMBURGER, S.A., FINKE, J.H., LAFFAY, D.L. u.a.: Case report. Aplastic anemia. Effect of antithymocyte globulin on erythroid colony formation. Cleve Clin. Q. 45 (3): 281-286 (1979)

180) SABBE, L.J., HAAK, H.L., BRADLEY, B.A. u.a.: The effect of antithymocyte globulin on abnormal lymphocyte transformation in patients with aplastic anemia. Haematol. Bluttransfus. 24: 199-207 (1980)

181) SHADDUCK, R.K., WINKELSTEIN, A., ZEIGLER, Z. u.a.: Recovery from aplastic anemia following therapy with antithymocyte globulin. Haematol. Bluttransfus. 24: 209-217 (1980)

182) U.C.L.A. BONE-MARROW TRANSPLANT TEAM: Bone-marrow transplantation in severe aplastic anaemia. Lancet 2: 921-923 (1976)

183) ADVISORY COMMITTEE of the Bone Marrow Transplant Registry: Bone marrow transplantation from histocompatible, allogeneic donors for aplastic anemia. J. Amer. med. Ass. 236: 1131 (1976)

184) STORB, R., BUCKNER, C., CLIFT, R. u.a.: Aplastic anemia treated by marrow bone grafting. Transplant. Proc. (1976)

185) SPECK, B., SARTORIUS, J., CORNU, P. u.a.: Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie und akuter Leukämie. Onkologie 2 (2): 79-82 (1980)

186) JACOBS, P., DUBOVSKY, D.W.: Bone marrow transplantation followed by normal pregnancy. Am. J. Hematol. 11 (2): 209-212 (1982)

187) MUTZ, I.D., TILZ, G., URBAN, C.: Knochenmarktransplantation an einem 10jährigen Mädchen mit Panmyelopathie. Wien. Klin. Wochenschr. 93 (3): 83-86 (1981)

188) ABT, C., ARNOLD, R., FLAD, H.D. u.a.: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Ulm experience (proceedings). Pathol. Biol. (Paris) 26 (1): 40-41 (1979)

189) BORTIN, M.M., GALE, R.P., RIMM, A.A.: Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. JAMA 245 (11): 1132-1139 (1981)

190) APPELBAUM, F.R., FEFER, A., CHEEVER, M.A. u.a.: Treatment of apöastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. Blood 55: 1033-1039 (1980)

191) LU, D.-P.: Syngeneic bone marrow transplantation for treatment of aplastic anemia: report of a case and review of the literature. Exp. Hematol. 9: 257-263 (1981)

192) GALE, R.P.: Bone marrow transplantation in identical twins with aplastic anemia. Blood 54 (Suppl. 1): 229a. Abstract (1979)

193) HERSHKO, C., GALE, R.P., HO, W.G. u.a.: Cure of aplastic anaemia in paroxysmal noctural haemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin: failure of peripheral-leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. Lancet 1: 945-947 (1979)

194) THOMAS, E.D., BUCKNER, C.D., STORB, R. u.a.: Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. Lancet 1: 284-289 (1972)

195) STORB, R., THOMAS, E.D., BUCKNER, C.D. u.a.: Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia. Blood 43: 157-180 (1974)

196) STORB, R., THOMAS, E.D., WEIDEN, P.L. u.a.: Aplastic anemia treated by allogeneic bone marrow transplantation: a report on 49 new cases from Seattle. Blood 48: 817-841 (1976)

197) STORB, R., THOMAS, E.D., BUCKNER, C.D. u.a.: Marrow transplantation in thirty "untransfused" patients with severe aplastic anemia. Ann. Intern. Med. 92: 30-36 (1980)

198) THOMAS, E.D., STORB, R., GIBLETT, E.R. u.a.: Recovery from aplastic anemia following attempted marrow transplantation. Exp. Hematol. 4: 97-102 (1976)

199) UCLA BONE MARROW TRANSPLANT TEAM: Prevention of graft rejection following bone marrow transplantation. Blood 57: 9-12 (1981)

200) GLUCKMAN, E., DEVERGIE, A., DUTREIX, J. u.a.: Bone marrow grafting in aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide and total body irradiation with lung shielding. In: THIERFELDER, S., RODT, H., KOLG, H.J., Hrsg.: Immunobiology of bone marrow transplantation. Berlin: Springer, 339-347 (1980)

201) CAMITTA, B.M., RAPPEPORT, J.M., PARKMAN, R. u.a.: Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood 45: 355-363 (1975)

202) ELFENBEIN, G.J., ANDERSON, P.N., KLEIN, D.L. u.a.: Difficulties in predicting bone-marrow graft rejection in patients with aplastic anemia. Transplant. Proc. 10: 441-445 (1978)

203) ADVISORY COMMITTEE of the International Bone Marrow Transplant Registry: Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. JAMA 245: 1132-1139 (1981)

204) GLUCKMAN, E., BARRETT, A.J., ARCESE, W. u.a.: Bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia: a survey of the European Group for Bone Marrow Transplantation (E.G.B.M.T.). Br. J. Haematol. 49: 165-173 (1981)

205) RAMSAY, N.K., KIM, T., NESBIT, M.E. u.a.: Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood 55 (2): 344-346 (1980)

206) MARMONT, A.M., VAN LINT, M.T., AVANZI, G. u.a.: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. A report of 9 cases. Acta Haematol. (Basel) 62 (3): 121-127 (1980)

207) PARKMAN, R., RAPPEPORT, J., CAMITTA, B. u.a.: Successful use of multiagent immunosuppression in the bone marrow transplantation of sensitized patients. Blood 52 (6): 1163-1169 (1979)

208) STORB, R., THOMAS, E.D., BUCKNER, C.D. u.a.: Marrow transplantation in thirty "untransfused" patients with severe aplastic anemia. Ann. Intern. Med. 92 (1): 30-36 (1980)

209) NEIMAN, P.E., REEVES, W., RAY, G. u.a.: A prospective analysis of interstitial pneumonia and opportunistic viral infection among recipients of allogeneic bone marrow grafts. J. Infect. Dis. 136: 754-767 (1977)

210) GALE, R.P.: Interstitial pneumonia and cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. In: GALE, R.P., FOX, C.F., Hrsg.: Biology of bone marrow transplantation. New York: Academic Press; 83-95 (1980)

211) LEVIN, M.J., PARKMAN, R., OXMAN, M.N. u.a.: Proliferative and interferon responses by peripheral blood mononuclear cells after bone marrow transplantation in humans. Infect. Immun. 20: 678-684 (1978)

212) WITHERSPOON, R.P., STORB, R., MICKELSON, E.M. u.a.: Association of interstitial pneumonia and diminished in vitro lymphocyte blastogenesis in human marrow graft recipients. Transplantation 28: 412-414 (1979)

213) MELHORN, D.K., GROSS, S., NEWMAN, A.J.: Acute childhood leukaemia presenting as aplastic anaemia. The response to corticosteroids. J. Pediat. 77: 647 (1970)

214) O'GORMAN-HUGHES, D.W.: Aplastic anaemia in childhood. III. Constitutional aplastic anaemia and related cytopenias. Med. J. Austr. 1: 519 (1974)

215) FANCONI, G.: Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). Jahrbuch Kinder 117: 257 (1927)

216) FANCONI, G.: Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical aspects. Semin. Hematol. 4: 233 (1967)

217) GAMREK, D., SYLLM-RAPOPOERT, J.: Zur Fanconi-Anämie. Analyse von 129 beschriebenen Fällen. Z. Kinderheilk. 91: 297 (1964)

218) SWIFT, M.: Fanconi anemia: cellular abnormalities and clinical disposition to malignant disease. In: Congenital Disorders of Erythropoiesis. Ciba Foundation Symposium. Elsevier, Amsterdam 115 (1976)

219) HOREAU, J., GUÉNEL, J., HERVONAT, D. u.a.: Pancytopenie chronique idiopathique avec malformations multiples: Maladie de Fanconi de l'adulte? Nouv. Rev. fraç. Hémat. 3: 615 (1963)

220) ROHR, K.: Familial panmyelophtisis. Fanconi syndrome in adults. Blood 4: 130 (1949)

221) DAWSON, J.P.: Congenital pancytopenia associated with multiple congenital anomalies (Fanconi type). Pediatrics 15: 325 (1955)

222) BERNARD, J., MATHÉ, G. u.a.: Contribution à l'étude clinique et physiopathologique de la maladie de Fanconi. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. III: 599 (1958)

223) BOIVIN, P., BOUSSER, J. u.a.: Pancytopénie avec malformations multiples (syndrome de Fanconi). Arch. Franç. Pédiatr. 15: 1289 (1958)

224) GARRIGA, S., CROSBY, W.H.: The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. Blood 24: 1008 (1959)

225) NILSSON, L.R.: Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). Acta Paediatr. 49: 518 (1960)

226) GMYREK, D., SYLLM-RAPOPORT, I.: Zur Fanconi-Anämie (FA). Analyse von 129 beschriebenen Fällen. Z. Kinder 91: 297 (1964)

227) MINAGI, H., STEINBACH, H.L.: Roentgen appearance of anomalies associated with hypoplastic anaemias of childhood: Fanconi's anaemia and congenital hypoplastic anemia (erythrogenesis imperfecta). Am. J. Roentgenol. 97: 100 (1966)

228) SCHROEDER, T.M., TILGEN, D. u.a.: Formal genetics of Fanconi's anemia. Humangenetik 32: 257 (1976)

229) BEARD, M.E.J.: Fanconi anemia. In: Congenital disorders of erythropoiesis. Ciby Foundation Symposium. Elsevier, Amsterdam 103 (1976)

230) BLOOM, G.E.: Disorders of bone marrow production. Pediat. Clin. N. Amer. 19: 983 (1972)

231) MC INTOSH, S., BREG, W.R., LUBINIECKI, A.S.: Fanconi's anemia: the preanemic phase. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1 (2): 107-110 (1980)

232) PIGNATTI, C.B., BIANCHI, E., POLITO, E.: Fanconi's anemia in infancy. Report of a case diagnosed in the preanemic stage. Helv. Paediatr. Acta 32 (4-5): 413-418 (1979)

233) HATHAWAY, W.E., GITHENS, J.H.: Pancytopenia with hyperplastic marrow. Am. J. Dis. Child. 102: 389 (1961)

234) JONES, J.H.: Foetal haemoglobin in Fanconi type anemia. Nature 192: 982 (1961)

235) LÖHR, G.W., WALLER, H.D., ANSCHÜTZ, F. u.a.: Hexokinasemangel in Blutzellen bei einer Sippe mit familiärer Panmyelopathie. Klin. Wochenschr. 43: 870 (1965)

236) POCHEDLY, C., COLLIPP, P.J., WOLMAN, S.R. u.a.: Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. J. Pediat. 79: 93 (1971)

237) ZACHMAN, M., ILLIG, R., PRADER, A.: Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency. J. Pediat. 80: 159 (1972)

238) NORDAN, U.Z., HUMBERT, J.R., MACGILLIVRAY, M.H. u.a.: Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. Am. J. Dis. Child. 133 (3): 291-293 (1979)

239) AYNSLEY-GREEN, A., ZACHMAN, M., WERDER, E.A. u.a.: Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases. Arch. Dis. Child. 53 (2): 126-131 (1978)

240) BLOOM, G.E., WARNER, S., GERALD, P.S. u.a.: Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia. New Engl. J. Med. 274: 8 (1966)

241) MEISNER, L.F., TAHER, A., SHAHIDI, N.T.: Chromosome changes and leukemic transformation in Fanconi's anemia. In: HIBINO, S. u.a. Hrsg.: Aplastic Anemia, Baltimore, Univ. Park Press, 253-271 (1978)

242) SCHMIDT, W.: Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia. Sem. Hemat. 4: 241 (1967)

243) SCHROEDER, T.M.: Cytogenetische und cytologische Befunde bei enzymopenischen Panmyelopathien und Pancytopenien. Humangenetik 2: 287 (1966)

244) GMYREK, D., WITKOWSKI, R. u.a.: Chromosomal aberrations and abnormalities of red-cell metabolism in a case of Fanconi's anemia before and after development of leukaemia. German Med. Monthly 13: 105 (1968)

245) SCHROEDER, T.M., ANSCHÜTZ, F. u.a.: Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. Humangenetik 1: 194 (1964)

246) SCHMID, W., SCHÄRER, K. u.a.: Chromosomenbrüchigkeit bei der familiären Panmyelopathie (Typus Fanconi). Schweiz. Med. Wochenschr. 43: 1461 (1965)

247) GERMAN, J., PUGLIATTI CRIPPA, L.: Chromosomal breakage in diploid cell lines from Bloom's syndrome and Fanconi's anemia. Ann. Genet. 9: 143 (1966)

248) SWIFT, M.R., HIRSCHHORN, K.: Fanconi's anemia. Inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. Ann. Intern. Med. 65: 496 (1966)

249) AUERBACH, A.D., ADLER, B., CHAGANTI, R.S.: Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia by a cytogenetic method. Pediatrics 67 (1): 128-135 (1981)

250) SAUNDERS, E.F., AMATO, D. u.a.: Defective granulocyte colony formation in congenital aplastic anemia. Blood 44: 913 (1974)

251) FREDMAN, M.H., SAUNDERS, E.F.: Deficient erythroid colony growth (CFU-E) in constitutional (congenital) aplastic anemia. Am. Soc. Hematol. Abstr., abstract 69 (1975)

252) SAUNDERS, E.F., FREEDMAN, M.H.: Constitutional aplastic anaemia: defective haematopoietic stem cell growth in vitro. Br. J. Haematol. 40: 277 (1978)

253) LUI, V.K., RAGAB, A.H. u.a.: Bone marrow cultures in children with Fanconi anaemia and the TAR syndrome. J. Pediatr. 91: 952 (1977)

254) SASAKI, M.S., TONOMURA, A.: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. Cancer Res. 33: 1829 (1973)

255) DOOREN, L.J., KAMPHUIS, R.P. u.a.: Bone marrow transplantation in children. Semin. Hematol. 11: 369 (1974)

256) STORB, R., THOMAS, E.D. u.a.: Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia: a follow-up long-term survivors. Blood 48: 485 (1976)

257) STORB, R., THOMAS, E.D. u.a.: Aplastic anemia treated by allogeneic bone marrow transplantation: a report on 49 new cases from Seattle. Blood 48: 817 (1976)

258) BARRETT, A.J., BRIDGEN, W.D. u.a.: Successful bone marrow transplant for Fanconi's anaemia. Br. Med. J. i: 420 (1977)

259) SHAHIDI, N.T., DIAMOND, L.K.: Testosterone-induced remission in aplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 98: 293 (1959)

260) DIAMOND, L.K., SHAHIDI, N.T.: Treatment of aplastic anemia in children. Semin. Hematol. 4: 278 (1967)

261) SHAHIDI, N.T., DIAMOND, L.K.: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. N. Engl. J. Med. 264: 953 (1961)

262) MC DONALD, R., GOLDSCHMIDT, B.: Prolonged remission in Fanconi-type anemia. Helv. paediat. Acta 23: 566 (1968)

263) PEDERSEN, F.K., HERTZ, H., LUNDSTEEN, C. u.a.: Indication of primary immune deficiency in Fanconi's anemia. Acta Paediatr. Scand. 66 (6): 745-751 (1978)

264) SHAHIDI, N.T., CRIGLER, J.F. jun.: Evaluation of growth and of endocrine systems in testosterone-corticosteroid-treated patients with aplastic anemia. J. Pediat. 70: 233 (1967)

265) JOHNSON, F.L., FEAGLER, J.R. u.a.: Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. Lancet ii: 1273 (1972)

266) RECANT, L., LACY, P.: Fanconi's anemia and hepatic cirrhosis. Am. J. Med. 39: 464 (1965)

267) GUY, J.T., AUSLANDER, M.O.: Androgenic steroids and hepatocellular carcinoma. Lancet i: 148 (1973)

268) CATTAN, D., KALIFAT, R. u.a.: Maladie de Fanconi et cancer du foie. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 63: 41 (1974)

269) KEW, M.C., VAN COLLER, B. u.a.: Occurrence of primary hepatocellular cancer and peliosis hepatitis after treatment with androgenic steroids. S. Afr. Med. J. 50: 1233 (1976)

270) MOKROHISKY, S.T., AMBRUSO, D.R. u.a.: Fulminant hepatic neoplasia after androgen therapy. N. Engl. J. Med. 296: 1411 (1977)

271) SHAPIRO, P., IKEDA, R.M. u.a.: Multiple hepatic tumors and peliosis hepatis in Fanconi's anemia treated with androgens. Am. J. Dis. Child. 131: 1104 (1977)

272) SARNA, G., TOMASULO, P. u.a.: Multiple neoplasia in two siblings with a variant form of Fanconi's anemia. Cancer 36: 1029 (1975)

273) PERRIMOND, H., JUHAN-VAGUE, I. u.a.: Evolution médullaire et hépatique après androgénothérapie prolongée d'une anémie de Fanconi. Nouv. Rev. Franç. Hematol. 18: 228 (1977)

274) BERNSTEIN, M.S., HUNTER, R.L. u.a.: Hepatoma and peliosis hepatis developing in a patient with Fanconi's anemia. N. Engl. J. Med. 284: 1135 (1971)

275) GAREL, L., KALIFA, G., BURIOT, D. u.a.: Multiple adenomas of the liver and Fanconi's anaemia. Ann. Radiol. (Paris) 24 (1) 53-54 (1981)

276) SHAPIRO, P., IKEDA, R.M., RUEBNER, B.H. u.a.: Multiple hepatic tumors and peliosis hepatis in Fanconi's anemia treated with androgens. Am. J. Dis. Child. 131 (10): 1104-1106 (1978)

277) COWDELL, R.H., PHIZACKERLEY, P.J.R. u.a.: Constitutional anemia (Fanconi's syndrome) and leukemia in two brothers. Blood 10: 788 (1955)

278) VAITIEKAITIS, A.S., GRAU, W.H.: Squamous cell carcinoma of the mandible in Fanconi anemia: report of case. J. Oral Surg. 38 (5) 372-373 (1980)

279) SIRINAVIN, C., TROWBRIDGE, A.A.: Dyskeratosis congenita: clinical features and genetic aspects. Report of a family and review of the literature. J. Med. Genet. 12: 339 (1975)

280) TROWBRIDGE, A.A., SIRINAVIN, C. u.a.: Dyskeratosis congenita: Hematologic evaluation of a sibship and review of the literature. Am. J. Hemat. 3: 143 (1977)

281) BODIAN, M., SHELDON, W. u.a.: Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. Acta Paediatr. 53: 282 (1964)

282) SHWACHMAN, H., DIAMOND, L.K. u.a.: The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J. Pediatr. 65: 645 (1964)

283) BURKE, V., COLEBATCH, J.H. u.a.: Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. Arch. Dis. Child. 42: 147 (1967)

284) HUIJGENS, P.C., VAN DER VEEN, E.A. u.a.: Syndrome of Shwachman and leukemia. Scand. J. Haematol. 18: 20 (1977)

285) SHWACHMAN, H., HOLSCLAW, D.: Some clinical observations on the Shwachman syndrome (pancreatic insufficiency and bone marrow hypoplasia). Birth Defects: Original Articles Series, Volume VIII, 3: 36 (1972)

286) SHWACHMAN, H., DIAMOND, L.K., OSKI, F.A. u.a.: The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J. Pediat. 65: 645 (1964)

287) O'GORMAN-HUGHES, D.W.: Neonatal thrombocytopenia: assessment of aetiology and prognosis. Austr. Paediatr. J. 3: 226 (1967)

288) KORN, D.: Congenital hypoplastic thrombocytopenia. Report of a case and review of the literature. Am. J. Clin. Pathol. 37: 405 (1962)

289) BERNARD, J., BOIVIN, P. u.a.: Les cytopénies hypoplastiques congénitales dissociées. Purpura thrombopénique congénital avec mégacaryocytopénie. Neutropénie congénitale. Sem. Hôp. Paris 28: 1597 (1956)

290) MAC DOUGALL, L.G.: Pure red cell aplasia associated with sodium valproate therapy. JAMA 247 (1): 53-54 (1982)

291) FOY, H., KONDI, A., MAC DOUGALL, L.: Pure red-cell aplasia and kwashiorkor treated with riboflavine. Br. med. J. i: 937 (1961)

292) PEARSON, H.A.: Marrow hypoplasia in anorexia nervosa. J. Pediat. 71: 211 (1967)

293) KAZNELSON, P.: Zur Entstehung der Blutplättchen. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 34: 557 (1922)

294) HIRST, E., ROBERTSON, T.I.: The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. A review of 56 cases including 3 case reports. Medicine 46: 225 (1967)

295) ROGERS, B.H.G., MANALIGOD, J.R. u.a.: Thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemia. Report of a case and review of the literature. Am. J. Med. 44: 154 (1968)

296) SCHMID, J.R., KIELY, J.M. u.a.: Acquired pure red cell agenesis. Report of 16 cases and review of the literature. Acta Haematol. 30: 255 (1963)

297) DI GIACOMO, J., FURST, S.W. u.a.: Primary acquired red cell aplasia in the adult. J. Mount Sinai Hosp. 33: 382 (1966)

298) ANDERSEN, S.B., LADENFOGED, J.: Pure red cell anaemia an thymoma. Acta Haematol. 30: 319 (1963)

299) ROLAND, A.S.: The syndrome of benign thymoma and primary regenerative anemia: An analysis of forty-three cases. Am. J. Med. Sci. 247: 719 (1964)

300) SCHMID, J.R., KIELY, J.M. u.a.: Thymoma associated pure red-cell agenesis. Cancer 18: 216 (1965)

301) MURRAY, W.D., WEBB, J.N.: Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and pure red cell aplasia. Am. J. Med. 41: 974 (1966)

302) TSAI, S.Y., LEVIN, W.C.: Chronic erythrocytic hypoplasia in adults. Am. J. Med. 22: 322 (1957)

303) SAFDAR, S.H., KRANTZ, S.B. u.a.: Successful immunosuppressive treatment of erythroid aplasia appearing after thymectomy. Br. J. Haematol. 19: 435 (1970)

304) GASSER, C.: Akute Erythroblastopenie. Schweiz. Med. Wochenschr. 79: 838 (1949)

305) GASSER, C.: Aplastische Anämie (chronische Erythroblastopenie) und Cortison. Schweiz. Med. Wochenschr. 81: 1241 (1951)

306) VILAN, J., RHYNER, K. u.a.: Pure red cell aplasia: Successful treatment with cyclophosphamide. Blut 26: 27 (1973)

307) BROWMAN, G.P., FREEDMAN, M.H. u.a.: A complement independent erythropoietic inhibitor acting on the progenitor cell in refractory anemia. Am. J. Med. 61: 572 (1976)

308) KRANTZ, S.B.: Pure red-cell aplasia. N. Engl. J. Med. 291: 345 (1974)

309) KRANTZ, S.B., ZAENTZ, S.D.: Pure red cell aplasia. In: The Year in Hematology. GORDON, A.S., SILBER, R. u.a., Hrsg., New York, Plenum Press, 153-190 (1977)

310) KRANTZ, S.B.: Pure red cell aplasia. Br. J. Haematol. 25: 1 (1973)

311) ZAENTZ, S.D., LUNA, J.A. u.a.: Detection of cytotoxic antibody to erythroblasts. J. Lab. Clin. Med. 89: 851 (1977)

312) FREEDMAN, M.H., AMATO, D. u.a.: Erythroid colony growth in congenital hypoplastic anemia. J. Clin. Invest. 57: 673 (1976)

313) FREEDMAN, M.H., GELFAND, E.W., SAUNDERS, E.F.: Acquired aplastic anemia: antibody-mediated hematopoietic failure. Am. J. Hematol. 6 (2): 135-141 (1979)

314) HAMILTON, C.R. jr., CONLEY, C.L.: Pure red cell aplasia and thymoma. Johns Hopkins Med. J. 125: 262 (1969)

315) BAYRD, E.D., BERNATZ, P.E.: Benign thymoma and agenesis of erythrocytes. J.A.M.A. 163: 723 (1957)

316) DREYFUS, B., AUBERT, P. u.a.: Erythroblastopénie chronique avec tumeur du thymus. Analyse de 43 observations. Nouv. Rev. Franç. Hématol. 2: 739 (1962)

317) ALFREY, C.P., LANE, M.: The effect of riboflavin deficiency on erythropoiesis. Semin. Hemat. 7: 49 (1970)

318) FINKEL, H.E., KIMBER, R.J. u.a.: Corticosteroid-responsive acquired pure red cell aplasia in adults. Am. J. Med. 43: 771 (1967)

319) DIAMOND, L.K., BLACKFAN, K.D.: Hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 56: 464 (1938)

320) DIAMOND, L.K., WANG, W.C. u.a.: Congenital hypoplastic anemia. Adv. Pediatr. 22: 349 (1976)

321) DIAMOND, L.K., ALLEN, D.M. u.a.: Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 102: 403 (1961)

322) DAVEL, J.G.A., CRONJE, R.E.: Congenital hypoplastic anaemia with amino-aciduria in a Bantu infant. S. Afr. Med. J. 36: 226 (1962)

323) SHAPIRO, H., WHITE, W. u.a.: Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 108: 674 (1964)

324) IBRAHIM, J.M., RAWSTRON, J. u.a.: A case of red cell aplasia in a Negro child. Arch. Dis. Child. 41: 213 (1966)

325) STARLING, K.A., FERNBACH, D.J.: Congenital hypoplastic anemia. Review of eight cases. Texas Med. 63 (Feb): 63 (1967)

326) MAAR, S.A., CHITIYO, M.E. u.a.: A case of congenital erythroid hypoplasia in an African infant. Cent. Afr. J. Med. 15: 226 (1969)

327) FALTER, M.L., ROBINSON, M.G.: Autosomal dominant inheritance and amino aciduria in Blackfan-Diamond anaemia. J. Med. Genet. 9: 64 (1972)

328) TADA, K., KUDO, T. u.a.: Anémie congénitale hypoplastique. Arch. Franç. Pédiatr. 15: 183 (1958)

329) KHATUA, S.P.: Congenital hypoplastic anemia (pure red cell type). Indian Pediatr. 1: 278 (1964)

330) BERNARD, J., SELIGMAN, M. u.a.: Anémie de Blackfan-Diamond. Nouv. Rev. Franç. Hématol. 2: 721 (1962)

331) GARDNER, F.H., NATHAN, D.G.: Hypochromic anemia and hemochromatosis-response to combined testosterone, pyridoxine, and liver extract therapy. Trans.Am.Clin.Climatol.Assoc. 73: 121 (1961)

332) FÖRARE, S.A.: Pure red cell anaemia in step siblings. Acta Paediatr. 52: 159 (1963)

333) MOTT, M.G., ALPLEY, J. u.a.: Congenital (erythroid) hypoplastic anaemia: Modified expression in males. Arch. Dis. Child. 44: 575 (1969)

334) HUNTER, R.E., HAKAMI, N.: The occurrence of congenital hypoplastic anemia in half brothers. J. Pediatr. 81: 346 (1972)

335) ALTER, B.P.: Childhood red cell aplasia. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. (In press)

336) AASE, J.M., SMITH, D.W.: Congenital anemia and triphalangeal thumbs: a new syndrome. J. Pediatr. 74: 471 (1969)

337) MINIERO, R., FIANDINO, G., GRACIS, G.C.: Diamond-Blackfan syndrome with microphthalmos. Panminerva Med. 22 (1): 25 (1981)

338) LUKENS, J.N., NEUMAN, L.A.: Excretion and distribution of iron during chronic deferoxamine therapy. Blood 38: 614 (1971)

339) HAMMOND, D., KEIGHLEY, G.: The erythrocyte-stimulating factor in serum and urine in congenital hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 100: 466 (1960)

340) SMITH, R.S.: Humoral factors in erythrogenesis imperfecta. Proceedings of the Eighth Congress of the European Society of Haematology. Volume 2, Article 286, Vienna, 1961, Basle, Karger (1962)

341) ALTMAN, K.I., MILLER, G.: A disturbance in tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anaemia. Nature 172: 868 (1953)

342) DIAMOND, L.K., ALLEN, D.M., MAGILL, F.B.: Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. A 25 year study. Am. J. Dis. Child. 102: 403 (1961)

343) PRICE, J.M., BROWN, R.R., PFAFFENBACH, E.C. u.a.: Excretion of urinary tryptophan metabolites by patients with congenital hypoplastic anaemia (Diamond-Blackfan syndrome). J. Lab. clin. Med. 75: 316 (1970)

344) SZAB'O, L., CHOLNOKY, P., HORV'ATH, K.: Abnormal tryptophan metabolism in congenital erythroid hypoplastic (Diamond-Blackfan) anaemia. Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung. 17 (2): 163-167 (1976)

345) MARVER, H.S.: Studies on tryptophan metabolism. I.Urinary tryptophan metabolites in hypoplastic anemias and other hematologic disorders. J. Lab. Clin. Med. 58: 425 (1961)

346) HEYN, R., KURCZYNSKI, E. u.a.: The association of Black-fan-Diamond syndrome, physical abnormalities, and an abnormality of chromosome 1. J. Pediatr. 85: 531 (1974)

347) TARTAGLIA, A.P., PROPP, S. u.a.: Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital erythroid hypoplasia (Blackfan-Diamond syndrome). Am. J. Med. 41: 990 (1966)

348) PHILLIPPE, N., REQUIN, C.H. u.a.: Etudes chromosomiques dans 6 cas d'anémie de Blackfan-Diamond. Pédiatrie 26: 47 (1971)

349) NATHAN, D.G., HILLMAN, D.G. u.a.: Cellular localization of the red cell precursor defect in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia. N. Engl. J. Med. 298: 1049 (1978)

350) ORTEGA, J.A., SHORE, N.A., DUKES, P.P. u.a.: Congenital hypoplastic anemia: inhibition of erythropoiesis by sera from patients with congenital hypoplastic anemia. Blood 45: 83 (1975)

351) ABRAHAM, J.M., SCOTT, P.: Red-cell aplasia. Lancet ii: 1416 (1966)

352) GELLER, G., KRIVIT, W., ZALUSKY, R. u.a.: Lack of erythropoetic inhibitory effect of serum from patients with congenital pure red cell aplasia. J. Pediat. 86: 198 (1975)

353) FREEDMAN, M.H., AMATO, D., SAUNDERS, E.F.: Haem synthesis in the Diamond-Blackfan syndrome. Br. J. Haemat. 31: 515 (1975)

354) SMITH, C.H.: Chronic congenital aregenerative anemia (pure red-cell anemia) associated with isoimmunization by the blood group factor "A". Blood 4: 697 (1949)

355) COOPER, B., BUNN, H.F. u.a.: Treatment of iron overload in adults with continuous parenteral desferrioxamine. Am. J. Med. 63: 958 (1977)

356) BERDEL, D., ROMAHN, A., BURMEISTER, W.: Pluriglanduläre Insuffizienz infolge Transfusionshämosiderose bei Blackfan-Diamond Anämie. Klin. Paediatr. 192 (1): 91-94 (1980)

357) ARNOLD, H., WEHINGER, H., DEUS, B. u.a.: Kontrollierte Desferrioxamin-Therapie bei kongenitaler Anämie und Transfusionssiderose. Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (31): 1240-1244 (1978)

358) SJÖLIN, S., WRANNE, L.: Treatment of congenital hypoplastic anaemia with prednisone. Scand. J. Haematol. 7: 63 (1970)

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. D. Niethammer für das Thema dieser Arbeit und seine förderne Unterstützung.

Lebenslauf

Am 28. 4. 1957 wurde ich, Matthias Waller, als Sohn des Dr. med. Hans Dierck Waller und der Friederike Waller, geborene Scharre, in Marburg an der Lahn geboren.

1963 erfolgte die Umsiedlung nach Tübingen. Nach dem Besuch der Grundschule von 1963-1967 wechselte ich im Juli 1967 auf das Kepler-Gymnasium in Tübingen über und legte dort am 31. Mai 1976 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1977/78 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1979, den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1980 und den zweiten Teil dieser Prüfung im März 1983.

Mit Ableistung des dritten Teils der Ärztlichen Prüfung am 7. 5. 1984 habe ich das medizinische Studium abgeschlossen.

Druck Köhler Tübingen